

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN, NOORWEGEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien AUSTRIA	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Oostenrijk	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Flogoxxa	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Flogoxxa	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Foldoxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Foldoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxxdolor	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxxdolor	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Meroxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Meroxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Meroxx	25 ml/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Vioxxalt	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland				
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Rofecoxib, MSD	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Rofecoxib, MSD	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Ceoxxa	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Ceoxxa	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland				
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederland	Vioxxakut	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Meoroxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Meoroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Meoroxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrijk	Meoroxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml	12,5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Suspension zum Einnehmen			
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Duitsland	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Peroxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Peroxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Peroxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	2003 P.C., Haarlem, Nederland				
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Vioxxakut	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederland	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Verenigd Koninkrijk				
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië				
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Arofexx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Arofexx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Arofexx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italië	Coxxil	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italië	Coxxil	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italië				
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italië	Coxxil	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Dolcoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Dolcoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	Miraxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Miraxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italië	Dolostop	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italië	Dolostop	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels België	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels België	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles België	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels België	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Foldoxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België				
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Flogoxxa	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Flogoxxa	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België	Vioxxdolor	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels België				
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Balasys 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Balasys 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasys 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	2003 P.C. Haarlem Nederland				
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	12, 5 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	25 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Nederland				
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	12,5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	12,5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceox	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceox	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx AC	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx AC	50 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos	Acoxxin	25 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Portugal				
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto	Coxxil	12, 5 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Coxxil	25 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Dolocoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19-P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos -	Trioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Portugal				
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Triox	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Viox	12, 5 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Viox	25 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Viox	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Viox	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Portugal				
Spanje	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Movtor 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Movtor 50 mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Ceoxx 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Ceoxx 50 mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Recox 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanje	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	12,5 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxx	25 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxxakut	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Vioxxakut	50mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Axxelor	12,5 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Verenigd Koninkrijk				
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Axxelor	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Axxelor	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Coxxid	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Coxxid	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Verenigd Koninkrijk				
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Ceoxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Ceoxx	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Movtor	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Movtor	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	12, 5 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxx	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxxacute	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Vioxxacute	50 mg	Tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB EN VALDECOXIB BEVATTEN

- INLEIDING

De COX-2-inhibitoren celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib en valdecoxib omvatten een relatief nieuwe groep stoffen met als gemeenschappelijke farmacologische werkzaamheid het selectief inhiberen van cyclo-oxygenase-2. COX-2-inhibitoren zijn in de medische praktijk ingevoerd voor de behandeling van patiënten met chronische degeneratieve ontstekingsziektes, zoals reumatoïde artritis en osteoarthritis.

Als eerste zijn rofecoxib en celecoxib in de EU voor deze indicaties goedgekeurd, en vervolgens rofecoxib voor de behandeling van acute pijn en pijn als gevolg van primaire dysmenorroe. Later werd etoricoxib in enkele EU-lidstaten goedgekeurd voor reumatische aandoeningen, zoals jichtarthritis. Valdecoxib is – na aanvang van de verwijzingsprocedure – goedgekeurd voor de reumatische indicaties en voor primaire dysmenorroe. Parecoxib, een prodrug van valdecoxib, is goedgekeurd voor kortetermijnbehandeling van postchirurgische pijn, met intraveneuze of intramusculaire toediening. Celecoxib werd in oktober 2003 goedgekeurd voor een weesgeneesmiddelen-indicatie (familiale adenomateuze polyposis).

De COX-2-inhibitoren zijn in grote klinische onderzoeken bestudeerd en er is thans een aanzienlijke hoeveelheid toxicologische, farmacologische, klinische en epidemiologische gegevens beschikbaar. Bij de primaire goedkeuring waren er onvoldoende gegevens beschikbaar die, in vergelijking met de gebruikelijke NSAID's, voordelen van het middel aantoonen in de lange-termijnbehandeling van patiënten met reumatoïde artritis en osteoarthritis. Bovendien was er slechts weinig bekend over de verdraagbaarheid bij normaal gebruik van COX-2-inhibitoren, d.w.z. buiten het kader van klinische onderzoeken – zoals het geval is bij bijna alle nieuwe chemische entiteiten die op brede schaal in de medische praktijk worden geïntroduceerd. Er zijn met betrekking tot dit aspect grote klinische onderzoeken met hoge doseringen uitgevoerd en gepubliceerd (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac of ibuprofen), waarbij vooral aandacht is besteed aan de gastro-intestinale verdraagbaarheid.

In juli 2002 verzocht Frankrijk het CPMP een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen voor celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib bevattende geneesmiddelen moeten worden verlengd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken, door het baten/risicoprofiel van deze categorie producten opnieuw te beoordelen.

Het CPMP heeft tijdens de van 23 tot en met 25 juli 2002 gehouden comitévergadering besloten een verwijzingsprocedure te initiëren krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die COX-2-inhibitoren (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib) bevatten. De hierin geformuleerde vragen hadden betrekking op de gastro-intestinale en cardiovasculaire veiligheid. In oktober 2002 heeft het CPMP aanvullende vragen gesteld over ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angio-oedeem) en ernstige huidreacties, zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en exfoliatieve dermatitis bij patiënten die met COX-2-inhibitoren worden behandeld.

- ASPECTEN MET BETREKKING TOT WERKZAAMHEID

Van rofecoxib is werkzaamheid aangetoond voor de behandeling van reumatoïde artritis of osteoarthritis, acute pijn en pijn als gevolg van primaire dysmenorrhoea. De werkzaamheid was beter dan die van placebo en gelijkwaardig aan die van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, naproxen, ibuprofen) in vergelijkbare klinische settings, equipotente dosering en behandelingsduur.

- **ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE VEILIGHEID**

Gastro-intestinale toxiciteit

Uit de beschikbare gegevens bleek dat van COX-2-inhibitoren in vergelijking met conventionele NSAID's geen significant en consequent voordeel in gastro-intestinaal opzicht was aangetoond. De verschaft klinische gegevens die specifiek betrekking hadden op rofecoxib waren in vergelijking met naproxen consistent qua gastro-intestinaal voordeel. In vergelijking met diclofenac was het gastro-intestinale voordeel echter geringer.

Het CPMP besloot, een algemene verklaring toe te voegen aan rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" en rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen" van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor alle COX-2-inhibitoren, betrekking hebbend op patiënten met een vergrote kans op het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van NSAID's.

Het is niet bekend of het gastro-intestinale toxiciteitsprofiel van COX-2-inhibitoren geassocieerd met acetylsalicylzuur zich negatief verhoudt tot dat van conventionele NSAID's die met acetylsalicylzuur worden toegediend, maar er is evenmin bewijs dat het beter zou zijn. Op grond van de huidige gegevens over rofecoxib moet de productinformatie zodanig worden bijgewerkt dat de mogelijkheid van een verhoogde gastro-intestinale toxiciteit, vergeleken met COX-2-inhibitoren of met uitsluitend acetylsalicylzuur, wordt toegevoegd.

In aansluiting op de besprekingen en met inachtneming van de met betrekking tot de andere COX-2-inhibitoren verschaft gegevens heeft het CPMP besloten, rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" van de SPC met betrekking tot concomitant gebruik van alle COX-2-inhibitoren uit te breiden met acetylsalicylzuur.

Cardiovasculaire toxiciteit

De beschikbare preklinische gegevens wekten verontrusting ten aanzien van de cardiovasculaire veiligheid, in het bijzonder met betrekking tot myocardinfarct (MI). Er zijn echter dikwijls tegenstrijdige resultaten verkregen. Het verschil in plaatjesremmende werkzaamheid tussen sommige COX-1-inhiberende NSAID's en COX-2 selectieve inhibitoren kan klinisch significant zijn bij patiënten met een verhoogde kans op trombo-embolische reacties.

Opgemerkt dient te worden dat er een duidelijke tendens naar een groter algemeen cardiovasculair risico bestaat, met name het risico van myocardinfarct, in verband met het gebruik van rofecoxib in vergelijking met naproxen. In tegenstelling tot COX-1-inhiberende NSAID's hebben COX-2-inhibitoren, waaronder rofecoxib, in therapeutische doses geen plaatjesremmende werking. Met betrekking tot het cardiovasculaire risico kan in aanmerking worden genomen dat COX-2-inhibitoren qua veiligheid mogelijk enigszins in het nadeel zijn, vergeleken met conventionele NSAID's. Daarom moet de samenvatting van de productkenmerken voor alle COX-2-inhibitoren, met inbegrip van rofecoxib, in rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" worden gewijzigd door toevoeging van een waarschuwende verklaring met betrekking tot patiënten met een medische voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen of patiënten die met ASA in lage dosering worden behandeld als profylaxe tegen cardiovasculaire trombo-embolische aandoeningen.

Overgevoeligheid en ernstige huidreacties

Voor rofecoxib zijn een gering aantal huidreacties of overgevoeligheidsreacties waargenomen tijdens de klinische onderzoeken. Spontane meldingen waren ook niet frequent voor rofecoxib.

Bovendien zijn voor rofecoxib geïsoleerde gevallen gemeld van ernstige cutane bijwerkingen, t.w. Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. De absolute en geschatte frequentiecijfers wekken de indruk dat deze bijwerkingen zeer sporadisch voorkomen, en de frequentie lijkt niet te verschillen van die van conventionele NSAID's.

Om te waarborgen dat deze potentieel levensbedreigende bijwerkingen in de klinische praktijk aandacht genieten, heeft het CPMP besloten dat in rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en

bijzondere voorzorgen bij gebruik" van de SPC voor alle COX-2-inhibitoren een algemene verklaring inzake overgevoeligheid en ernstige huidreacties zal worden toegevoegd.

GEHARMONISEERDE FORMULERING VOOR DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN VAN ALLE COX-2-INHIBITOREN

Na beoordeling van de over celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib verschaft gegevens heeft het CPMP een geharmoniseerde formulering goedgekeurd, die moet worden opgenomen in de samenvattingen van de productkenmerken van alle COX-2-inhibitoren die in deze verwijzingsprocedure en in de wetenschappelijke beoordeling zijn betrokken. De formulering voor rofecoxib luidt als volgt:

Rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik"

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs, dienen patiënten na een dosisverhoging te worden gecontroleerd, en wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten behandeld met rofecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat rofecoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden, en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie). Hier dient echter opgemerkt te worden dat gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg plus lage doses acetylsalicylzuur (81 mg) tot een hogere frequentie van endoscopische ulceratie leidt in vergelijking met gebruik van lage doses acetylsalicylzuur alleen (zie rubrieken 4.5 en 5.1.).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient stopzetting van de behandeling met rofecoxib te worden overwogen.

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder rofecoxib (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die rofecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De behandeling met rofecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”

Binnen het klinisch doseringsgebied is rofecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn (Zie rubriek 4.4). COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline, zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het CPMP het verwijzingsverzoek heeft beoordeeld, dat werd gedaan krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, met betrekking tot celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP van mening is dat toevoeging van nieuwe contra-indicaties in geen van de onderhavige samenvattingen van de productkenmerken vereist is;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op de associatie met acetylsalicylzuur;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op het risico van myocardinfarct;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd/aangepast met betrekking tot waargenomen of potentiële ernstige huidreacties en overgevoeligheidsreacties op celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP, ingevolge het vorenstaande, heeft geoordeeld dat de baten/risicoverhouding van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen gunstig blijft,

heeft het CPMP de toekenning dan wel handhaving aanbevolen van de aanvragen/vergunningen voor het in de handel brengen voor rofecoxib bevattende geneesmiddelen (zoals bedoeld in bijlage I) voor symptomatische verlichting van osteoartritis (OA) en reumatoïde artritis (RA), acute pijn en pijn als gevolg van primaire dysmenorrhoea zoals gewijzigd overeenkomstig de herziene samenvatting van de productkenmerken zoals uiteengezet in bijlage III.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA:
DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DE TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

NA DE COMMISSIE BESLISSING ZULLEN DE BEVOEGDE AUTHORITEITEN VAN DE LIDSTATEN DE PRODUCT INFORMATIE AANPASSEN NAARGELANG DIT VEREIST IS. BIJGEVOLG KOMT DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKST.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 25 mg tabletten

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per tablet 25 mg of 50 mg rofecoxib.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

50 mg: Oranje, ronde tabletten <met aan één zijde 'MSD 744'>.

25 mg: Gele, ronde tabletten <met aan één zijde 'MSD 741'>.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlichting van acute pijn.

Verlichting van pijn door primaire dysmenorroe.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<FANTASIENAAM> wordt oraal toegediend.

<FANTASIENAAM> kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

<FANTASIENAAM> dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof, rofecoxib, bevatten.

<FANTASIENAAM> is alleen geïndiceerd tijdens de acute symptomatische periode (meestal niet meer dan 5 dagen). Chronisch gebruik van <FANTASIENAAM> 50 mg per dag wordt niet aanbevolen.

Acute pijn

De aanbevolen aanvangsdosering is 50 mg eenmaal daags. Volgende doses moeten 25 of 50 mg eenmaal daags zijn. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 50 mg.

Primaire dysmenorroe

De aanbevolen dosis is 25 of 50 mg eenmaal daags. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 50 mg.

<FANTASIENAAM> is mogelijk het meest effectief bij patiënten met lichte tot matig ernstige acute pijn. Bij patiënten met ernstige acute pijn blijkt <FANTASIENAAM> het gebruik van narcotica te verminderen, hoewel het geen vervanging voor narcotica is (zie rubriek 5.1).

Ouderen: Bij ouderen (> 65 jaar oud) moet de behandeling worden ingesteld met de lagere dosis (25 mg per dag). Voorzichtigheid moet worden betracht bij de verhoging van de dagelijkse dosis van 25 mg naar 50 mg bij ouderen.

Leverinsufficiëntie: zie rubriek 4.3.

Nierinsufficiëntie: voor patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml per minuut hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2). <FANTASIENAAM> is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min (zie rubriek 4.3)

Gebruik bij kinderen: <FANTASIENAAM> is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.

Patiënten bij wie bronchospasme, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs waaronder COX-2- (cyclo-oxygenase-2)-remmers.

Derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3)

Leverdysfunctie

Geschatte renale creatinineklaring <30 ml/min

Inflammatoire darmziekte

Ernstig congestief hartfalen (NYHA III-IV).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs, dienen patiënten na een dosisverhoging te worden gecontroleerd, en wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten behandeld met rofecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituuat voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat rofecoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden, en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-

bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie). Hier dient echter opgemerkt te worden dat gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg plus lage doses acetylsalicylzuur (81 mg) tot een hogere frequentie van endoscopische ulceratie leidt in vergelijking met gebruik van lage doses acetylsalicylzuur alleen (zie rubrieken 4.5 en 5.1.).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient stopzetting van de behandeling met rofecoxib te worden overwogen.

Renale prostaglandinen kunnen een compenserende rol spelen bij de handhaving van de nierdoorbloeding. Daarom kan bij een verminderde nierdoorbloeding toediening van rofecoxib leiden tot een verminderde vorming van prostaglandinen en als gevolg daarvan, van de nierdoorbloeding, met een negatief effect op de nierfunctie. Patiënten met een al bestaande aanzienlijk verminderde nierfunctie, onbehandeld hartfalen, of cirrose lopen het hoogste risico op een dergelijke reactie. Bij deze patiënten moet controle van de nierfunctie worden overwogen.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij instelling van behandeling met rofecoxib bij patiënten met aanzienlijke dehydratie. Aanbevolen wordt patiënten te rehydreren voordat de behandeling met rofecoxib wordt ingesteld.

Bij patiënten die rofecoxib gebruiken is vochtretentie, oedeem en hypertensie waargenomen. Deze effecten blijken dosisgerelateerd te zijn en worden in toenemende mate gezien bij chronisch gebruik van rofecoxib en bij hogere therapeutische doses. Het aantal meldingen van hypertensie met rofecoxib was min of meer gelijk of soms iets hoger, dan met enkele andere NSAIDs in vergelijkbare dosering. Omdat behandeling met rofecoxib tot vochtretentie kan leiden, moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie en bij patiënten bij wie oedeem al om een andere reden bestond. Bij deze patiënten moet rofecoxib gestart worden met de laagst aanbevolen dosis (zie rubriek 4.5).

Ouderen en patiënten met een nier-, lever- of hartfunctiestoornis die rofecoxib gebruiken moeten onder medisch toezicht blijven (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder rofecoxib (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die rofecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De behandeling met rofecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Rofecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Zoals geldt voor elk geneesmiddel met een bekende remmende werking op de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.3).

Verhogingen van het ALT en/of AST (ongeveer 3 maal of meer boven het normale bereik) zijn in klinisch artroseonderzoek met rofecoxib bij ongeveer 1% van de patiënten gemeld. Een patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdysfunctie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd op een gestoorde leverfunctie. Als de leverfunctie afwijkend blijft (3 maal boven het normale bereik), moet rofecoxib worden stopgezet.

Kinderen: rofecoxib is niet onderzocht bij kinderen en mag alleen door volwassenen worden gebruikt.

Tabletten <FANTASIENAAM> bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Bij patiënten die stabiel waren ingesteld op warfarine, ging toediening van rofecoxib 25 mg/dag gepaard met een verhoging van ongeveer 8% in de protrombinetijd International Normalised Ration (INR). Er zijn van patiënten die rofecoxib in klinische doses gelijktijdig met warfarine gebruikten, meldingen ontvangen van een verhoogd INR die leidden tot onderbreking van de behandeling met warfarine en waarbij in sommige gevallen de stollingsremming moest worden verminderd. Er zijn ook incidentele meldingen van een verhoogde INR bij patiënten die rofecoxib en het anticoagulans fluindion gebruikten. Daarom moet bij instelling van rofecoxib bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld de protrombinetijd nauwkeurig worden gecontroleerd, vooral de eerste dagen na instelling van de behandeling met rofecoxib of na verandering van de dosering van rofecoxib (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met lichte tot matige hypertensie ging toediening van 25 mg/dag rofecoxib met een ACE-remmer (benazepril, 10 mg tot 40 mg/dag) gedurende 4 weken gepaard met een geringe vermindering van het bloeddrukverlagend effect (gemiddelde verhoging in gemiddelde arteriële druk van 2,8 mmHg) in vergelijking met de ACE-remmer alleen. Net als met andere middelen die cyclo-oxygenase remmen, kan bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie gelijktijdige toediening van een ACE-remmer en rofecoxib leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, wat meestal reversibel is. Deze interacties moeten in ogenschouw worden genomen bij patiënten die rofecoxib gelijktijdig met een ACE-remmer gebruiken.

Ook gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan de bloeddrukverlagende werkzaamheid van bètablokkers en diuretica en de andere effecten van diuretica verminderen. Er zijn geen gegevens over de mogelijke interactie tussen rofecoxib en bètablokkers of diuretica.

In steady state had rofecoxib 50 mg eenmaal daags geen effect op de bloedplaatjesremmende activiteit van laag gedoseerd acetylsalicylzuur. Gelijktijdige toediening van rofecoxib met hogere doses acetylsalicylzuur of andere NSAIDs moet worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg plus laaggedoseerd acetylsalicylzuur (81 mg) leidt tot een verhoogde frequentie van endoscopische ulceratie in vergelijking met gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur alleen (zie 5.1).

Gelijktijdige toediening van cyclosporine of tacrolimus en NSAIDs kan het nefrotoxisch effect van cyclosporine of tacrolimus vergroten. Als rofecoxib en een van deze middelen gelijktijdig worden toegepast, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Farmacokinetische interacties

Het effect van rofecoxib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

De plasmaconcentratie van lithium kan door NSAIDs worden verhoogd. Sinds de introductie van rofecoxib zijn er meldingen ontvangen van verhoogdelithiumconcentraties in het plasma.

Rofecoxib 12,5, 25 en 50 mg, elke dosis 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, had bij patiënten die voor reumatoïde artritis eenmaal per week doses methotrexaat 7,5 tot 20 mg kregen, geen significant effect op de plasmaconcentratie van methotrexaat, gemeten aan de hand van de $AUC_{(0-24\text{uur})}$. Rofecoxib 75 mg (drie tot zes maal hoger dan de voor artrose aanbevolen dosis), 10 dagen lang eenmaal daags toegediend, verhoogde bij patiënten met RA die methotrexaat 7,5 tot 15 mg/week kregen, de methotrexaatconcentratie in het plasma ($AUC_{(0-24\text{uur})}$) met 23%. Als rofecoxib en

methotrexaat gelijktijdig worden toegediend, moet zorgvuldige controle op methotrexaatgerelateerde toxiciteit worden overwogen.

In farmacokinetisch onderzoek is geen interactie met digoxine waargenomen. Patiënten met een hoog risico op digoxinetoxiciteit moeten bij gelijktijdige toediening van rofecoxib en digoxine echter wel worden gecontroleerd.

Gegevens uit onderzoek *in vivo* naar interactie tussen rofecoxib/warfarine en rofecoxib/theofylline maken aannemelijk dat rofecoxib een matige remming van CYP1A2 veroorzaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met andere geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (bijvoorbeeld tacrine, zileuton, olanzapine en clozapine). Bij gezonde proefpersonen die eenmalig een dosis theofylline 300 mg kregen, verhoogde rofecoxib 12,5, 25 en 50 mg, 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, de plasmaconcentratie ($AUC_{(0-36)}$) van theofylline met 38 tot 60%. Als bij patiënten die theofylline krijgen een behandeling met rofecoxib wordt ingesteld of veranderd, moet adequate controle van de plasmaconcentratie van theofylline worden overwogen.

Het vermogen van rofecoxib om de CYP3A4-activiteit te remmen of induceren is bij mensen onderzocht aan de hand van de test met oraal midazolam en de ademtest met intraveneus erytromycine. Rofecoxib (25 mg/dag gedurende 12 dagen) veroorzaakte een matige inductie van het door CYP3A4 gekatalyseerd metabolisme van midazolam, waardoor de AUC van midazolam met 30% werd verminderd. Deze vermindering is hoogst waarschijnlijk het gevolg van een toegenomen first-passmetabolisme door inductie van intestinaal CYP3A4 door rofecoxib. In vergelijking met placebo gaf rofecoxib (75 mg/dag gedurende 14 dagen) geen significant effect op de erytromycinedemethylatie, wat erop wijst dat er geen inductie van de hepatische CYP3A4-activiteit plaatsvindt.

Hoewel rofecoxib een matige inductie van de CYP3A4-activiteit in de darmen veroorzaakt, zal de farmacokinetiek van geneesmiddelen die vooral door CYP3A4 worden gemetaboliseerd naar verwachting niet in klinisch belangrijke mate worden beïnvloed. Wel moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig voorschrijven van substraten van CYP3A4.

In geneesmiddelinteractieonderzoek vertoonde rofecoxib geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van prednison/prednisolon of orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1).

Op grond van *in-vitro*-onderzoek valt niet te verwachten dat rofecoxib cytochroom P450, 2C9, 2C19, 2D6, of 2E1 remt, hoewel gegevens *in vivo* niet beschikbaar zijn.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van rofecoxib

De belangrijkste metabole route van rofecoxib is reductie tot cis- en trans-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren). In de afwezigheid van krachtige cytochroom P450 (CYP)-inductoren, is het door CYP gekatalyseerd metabolisme niet de belangrijkste route voor het rofecoxibmetabolisme.

Gelijktijdige toediening van rofecoxib met rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, gaf evenwel een geschatte vermindering van 50% van de plasmaconcentratie van rofecoxib. Daarom moet bij elke indicatie de hoogst aanbevolen dosis rofecoxib worden overwogen als rofecoxib gelijktijdig wordt toegediend met krachtige inductoren van het levermetabolisme.

Toediening van ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) beïnvloedde de plasmafarmacokinetiek van rofecoxib niet. Cimetidine of antacida hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van rofecoxib.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Zoals geldt voor elke stof met een bekende remmende werking op COX-2, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie rubriek 5.1).

Rofecoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, tot ineffectieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli leiden gedurende het laatste trimester. Rofecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

De toepassing van rofecoxib bij zwangere vrouwen is niet in goed opgezette en gecontroleerde klinische onderzoeken bestudeerd; daarom moet rofecoxib niet worden gebruikt tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Lactatie

Het is onbekend of rofecoxib bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten wordt rofecoxib in de moedermelk uitgescheiden. Vrouwen die rofecoxib gebruiken mogen geen borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die bij gebruik van rofecoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid, moeten niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek is de veiligheid van rofecoxib beoordeeld bij ongeveer 11.800 mensen.

In klinische analgesiastudies zijn ongeveer 1.200 patiënten met rofecoxib behandeld. De volgende bijwerkingen zijn met een incidentie groter dan 1% en groter dan placebo in klinische analgesiastudies gemeld bij patiënten die tot 5 dagen lang zijn behandeld met rofecoxib 50 mg of 25 mg: duizeligheid, diarree, diaforese, dyspepsie.

In klinische artrose- en reumatoïde artritistudies zijn ongeveer 9.800 patiënten met rofecoxib behandeld. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met een incidentie groter dan placebo in deze klinische studies bij patiënten die tot 6 maanden lang zijn behandeld met rofecoxib 12,5 mg of 25 mg of sinds de introductie van het middel.

(Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$) Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Zeer zelden ($<1/10.000$) inclusief incidentele meldingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagd hematocriet.

Soms: verminderde hemoglobine, verminderde erythrocyten, verminderde leukocyten.

Zeer zelden: aplastische anemie, pancytopenie, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoelighedsreacties, waaronder angio-oedeem, anafylactische/anafylactoïde reacties.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: gewichtstoename.

Psychische stoornissen:

Soms: depressie, verminderde alertheid.

Zeer zelden: angst, verwarring, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: slapeloosheid, slaperigheid, vertigo.

Zeer zelden: verergering van epilepsie, paresthesie, aseptische meningitis.

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: wazig zien.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus.

Hartaandoeningen:

Zelden: decompensatio cordis

Zeer zelden: palpitaties, myocardinfarct, pulmonair oedeem.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypertensie.

Zeer zelden: cerebrovasculair accident, hypertensieve crisis, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspnoe.

Zeer zelden: bronchospasme.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, zuurbranden, pijn in epigastrio, diarree, misselijkheid, dyspepsie.

Soms: opgezet buik, constipatie, zweertjes in de mond, braken, gasvorming, zure reflux.

Zelden: ulcus pepticum, gastro-intestinale perforatie en bloeding (vooral bij oudere patiënten), gastritis

Zeer zelden: verergering van darmziekte met ontstekingscomponent, colitis, pancreatitis.

Lever- en gal aandoeningen:

Vaak: verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase.

Soms: verhoogde alkalische fosfatase.

Zeer zelden: hepatotoxiciteit met hepatitis met of zonder geelzucht, leverfalen (zie rubriek 4.4).

Huid en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, uitslag.

Soms: atopische dermatitis.

Zeer zelden: alopecia, fotosensitiviteitsreacties, urticaria, cutaneomucosale bijwerkingen en ernstige huidreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkramp.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: verhoogde BUN, verhoogd serumcreatinine, proteïnurie.

Zeer zelden: hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie, waaronder nierfalen, meestal reversibel na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4), interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: menstratiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: oedeem/vochtretentie.

Soms: asthenie/vermoeidheid, pijn op de borst.

In klinisch onderzoek kwam het bijwerkingenprofiel overeen met dat bij patiënten die een jaar of langer met rofecoxib zijn behandeld.

Nefrotisch syndroom is gemeld in samenhang met gebruik van andere NSAIDs en kan voor rofecoxib niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek leidde toediening van eenmalige doses rofecoxib tot 1000 mg en meermalige doses tot 250 mg/dag gedurende 14 dagen niet tot belangrijke toxiciteit.

In geval van een overdosis neemt men de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, de patiënt onder controle houden, en ondersteunende therapie instellen waar dat nodig is.

Rofecoxib kan niet door hemodialyse gedialyseerd worden; het is onbekend of rofecoxib door peritoneale dialyse dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale, anti-inflammatoire preparaten en anti-reumatica, coxibs

ATC-code: M01 AH02

Binnen het klinisch doseringsgebied is rofecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Statistisch significante remming van COX-1 is bij geen enkele dosering van rofecoxib bij mensen vastgesteld. Op grond van gegevens *in vitro* kan remming van COX-1 wel optreden bij chronische toediening van rofecoxib bij >250 mg/dag.

De anti-inflammatoire effecten van rofecoxib zijn aangetoond in standaarddiermodellen voor de beoordeling van NSAIDs.

In alle klinische farmacologische onderzoeken gaf rofecoxib in vergelijking met placebo een dosisafhankelijke remming van COX-2 met dagelijkse doses van 12,5 mg en 25 mg, waarbij COX-2 met ~70% werd geremd, terwijl rofecoxib in dagelijkse doses van 375 mg en een eenmalige dosis van 1000 mg COX-2 met ~95% remde. Er was geen dosisafhankelijke remming van COX-1 in vergelijking met placebo. Rofecoxib had geen remmend effect op de prostaglandinesynthese in de maag en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

In een grootschalig klinisch onderzoek (ongeveer 8000 patiënten) bij patiënten met reumatoïde artritis is de veiligheid op lange termijn van rofecoxib 50 mg 1 dd (tweemaal de maximaal aanbevolen dosering voor chronisch gebruik) vergeleken met die van naproxen 500 mg 2 dd. De frequentie van ernstige cardiovasculaire trombo-embolische events was bij patiënten die naproxen kregen significant

lager dan bij de met rofecoxib behandelde patiënten: 0,70 events per 100 patiëntjaren tegen 1,67 events per 100 patiëntjaren. Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn (Zie rubriek 4.4). COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline, zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

In klinische onderzoeken gaf rofecoxib pijnverlichting in acute analgetische modellen bij postoperatieve tandpijn, pijn na een orthopedische operatie, en primaire dysmenorroe. De pijnstilling trad bij de eenmalige dosis 50 mg rofecoxib binnen 45 minuten in en hield 24 uur na toediening aan. In klinisch onderzoek naar pijn na een orthopedische operatie en pijn door primaire dysmenorroe, met meermalige doses en dat tot 5 dagen duurde, gaf rofecoxib na toediening van een eerste dosis 50 mg, gevolgd door 25 tot 50 mg eenmaal daags, een effectieve verlichting van de pijn. In het onderzoek naar pijn na een orthopedische operatie, waarin matige tot ernstige pijn na een ingrijpende orthopedische operatie (bv. totale knie- of -heupvervangings) werd beoordeeld en waaraan in totaal 218 patiënten deelnamen, van wie 20% voor toediening ernstige pijn had, gaf gebruik van rofecoxib in vergelijking met placebo een significante vermindering van het gebruik van narcotica. Rofecoxib is niet onderzocht in een model van zuiver viscerale pijn of bij ingrijpende abdominale of thoracale chirurgie.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van twee endoscopiestudies van 24 weken bij artrosepatiënten, waren de percentages patiënten met endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera na 12 weken voor placebo en rofecoxib 25 mg en 50 mg/dag ongeveer gelijk. In elk van deze studies was de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulcera gedurende 12 en 24 weken bij de met rofecoxib behandelde patiënten significant lager dan bij patiënten die werden behandeld met ibuprofen 2400 mg/dag. In een additioneel 12 weken durend endoscopieonderzoek bij artrosepatiënten was de cumulatieve incidentie van endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera bij met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg plus rofecoxib 25 mg/dag behandelde patiënten significant hoger dan bij patiënten die alleen met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg werden behandeld, en ongeveer gelijk aan patiënten die alleen met ibuprofen 2400 mg/dag werden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder vertoonde de groep met lage doses acetylsalicylzuur plus rofecoxib een tweevoudige verhoging van de frequentie van endoscopische ulcera versus jongere patiënten. Patiënten die laaggedoseerd acetylsalicylzuur plus ibuprofen gebruiken zijn niet onderzocht.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van acht klinische studies was de cumulatieve incidentie van bevestigde bovenste-GI-PUB's bij met rofecoxib behandelde patiënten significant minder dan de gecombineerde cumulatieve incidentie die werd waargenomen bij patiënten die behandeling kregen met NSAID-comparators (diclofenac 50 mg driemaal daags, ibuprofen 800 mg driemaal daags en nabumeton 1500 mg/dag. Deze resultaten werden vooral beïnvloed door de ervaring met ibuprofen 800 mg driemaal daags. Bij een dosering van 50 mg was de incidentie van PUB's numeriek hoger dan met 25 mg, maar bleef lager dan het risico met gecombineerde data over de in deze studies gebruikte NSAIDs. Stopzetting wegens GI-bijwerkingen gedurende 12 maanden waren met rofecoxib minder. De incidentie van vooraf bepaalde geneesmiddel-gerelateerde GI-bijwerkingen was met rofecoxib gedurende 12 maanden lager; dit effect was in de eerste 6 maanden groter.

Een overeenkomstige vermindering in de incidentie van PUB's werd gezien in het grootschalige klinische onderzoek (ongeveer 8.000 patiënten) dat is verricht bij patiënten met reumatoïde artritis. Patiënten die voor cardiovasculaire profylaxe acetylsalicylzuur nodig hadden, werden van de studie uitgesloten. Het gebruik van rofecoxib 50 mg eenmaal daags (tweemaal de maximale aanbevolen dosis voor chronisch gebruik) ging in vergelijking met naproxen 500 mg tweemaal daags gepaard met significante verminderingen in gastro-intestinale events: PUB's (2,08 events per 100 patiëntjaren versus 4,49 events per 100 patiëntjaren), gecompliceerde PUB's (0,59 per 100 patiëntjaren versus 1,37 per 100 patiëntjaren) en bovenste- of onderste-GI-bloedingen (1,15 per 100 patiëntjaren versus 3,04 per 100 patiëntjaren).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Oraal toegediend rofecoxib wordt in de aanbevolen doses van 25 mg en 50 mg goed geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 93%. Na toediening van 25 mg eenmaal daags tot de steady state werd bereikt, bleek de piekplasmaconcentratie (geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) twee tot vier uur ($T_{\max}$) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt te worden. De geometrisch gemiddelde area under the curve ($AUC_{24\text{uur}}$) was 3,87 µg uur/ml.

Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rofecoxib.

Distributie

Rofecoxib wordt in concentraties van 0,05 tot 25 µg/ml voor ongeveer 85% aan de menselijke plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume (V_{dss}) is bij mensen ongeveer 100 l (ongeveer 1,55 l/kg).

Rofecoxib passeert bij ratten en konijnen de placenta en bij ratten de bloed-hersenbarrière.

Metabolisme

Rofecoxib wordt bijna volledig gemetaboliseerd waarbij ~1% van de dosis in de urine als onveranderd geneesmiddel wordt teruggevonden. De voornaamste metabole route is hepatische reductie met de vorming van *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren) en niet door oxidatie door cytochroom P450 (CYP)- enzymen.

Er zijn bij de mens 6 metabolieten geïdentificeerd. De belangrijkste metabolieten waren *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren), wat ongeveer 56% van de in de urine teruggevonden radioactiviteit vertegenwoordigde, en de 5-hydroxy-glucuronidemetabooliet, wat nog eens 9% vertegenwoordigde. Deze belangrijkste metabolieten vertoonden geen meetbare activiteit als cyclooxygenaseremmers of waren slechts zwak actief als COX-2-remmers.

Eliminatie

Na toediening van een orale en gelabelde dosis 125 mg rofecoxib aan gezonde vrijwilligers werd 72% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 14% in de feces.

De eliminatie van rofecoxib vindt bijna uitsluitend door metabolisme plaats gevolgd door uitscheiding via de nieren. Na eenmaaldaagse toediening van 25 mg rofecoxib wordt de steady state binnen 4 dagen bereikt, met een accumulatieverhouding van ongeveer 1,7, wat overeenkomt met een halfwaardetijd van ~17 uur.

De plasmaklaring wordt voor een dosis 25 mg geschat op 120 ml/min.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen: de farmacokinetiek bij ouderen (65 jaar en ouder) komt overeen met die bij jongeren. De systemische blootstelling is bij ouderen ~30% groter dan bij jongeren.

Geslacht: de farmacokinetiek van rofecoxib is bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

Leverinsufficiëntie: Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh- score 5-6) die een eenmalige dosis 25 mg rofecoxib kregen, hadden een gemiddelde AUC die overeenkwam met gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9) hadden een ongeveer 69% hogere gemiddelde AUC dan gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Er zijn geen klinische of farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9) (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie: de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 50 mg rofecoxib bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet belangrijk anders dan die bij

gezonde personen. Hemodialyse droeg nauwelijks bij tot de eliminatie (dialyseklaring ~40 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen: de farmacokinetiek van rofecoxib bij kinderen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek bleek rofecoxib niet genotoxisch, mutageen of carcinogeen te zijn. In een onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten veroorzaakte rofecoxib intestinale ulcera bij doses vergelijkbaar met of iets boven de chronische therapeutische dosis bij mensen met artrose, gebaseerd op systemische blootstelling.

Bij een blootstelling die verschillende malen hoger was dan het therapeutisch niveau bij mensen, trad bij de rat basofilie van de niertubuli op, en bij nog hogere blootstelling nierpapilnecrose. Ook bij de hond werden er bij hoge blootstellingen renale en gastro-intestinale afwijkingen gezien.

Uit onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bleek dat rofecoxib (in doses < 1 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen, gebaseerd op systemische blootstelling) de fertiliteit en embryonale/foetale overleving bij de rat verminderde. Er werd een met de behandeling samenhangende vermindering in de diameter van de ductus Botalli waargenomen, een bevinding waarvan een samenhang bekend was met NSAIDs.

Bij onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bij ratten en konijnen werden bij doses tot 50 mg/kg/dag (bij ratten vertegenwoordigt dat ~10 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen op basis van systemische blootstelling) geen aanwijzingen voor ontwikkelingsstoornissen gezien (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij konijnen werd het metabolietenprofiel echter niet vastgesteld, waardoor de klinische relevantie van het konijnenmodel moeilijk te beoordelen is.

Gegevens uit een cross-fosteringonderzoek wezen op toxiciteit bij de jongen, waarschijnlijk door blootstelling aan melk van behandelde wijfjes (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, microkristallijn cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat en geel ijzeroxide (E 172) en rood ijzeroxide (E172) (alleen in de sterkte 50 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnende PVC/aluminium blisters die 2 (alleen voor de 50 mg tabletten), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 of 30 tabletten bevatten.

Ondoorschijnende PVC/aluminium blisters (EAV) die 50 of 500 tabletten bevatten.

Witte, ronde HDPE flesjes met een witte, polypropyleen, niet-kinderveilige sluiting, die 100 tabletten bevatten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
HAARLEM

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 27183 (25 mg) en RVG 27184 (50 mg).

9 DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22 januari 2002

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 12,5 mg tabletten

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 25 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg of 25 mg rofecoxib.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

12,5 mg: Crèmekleurige/gebroken witte, ronde tablet <met aan de ene zijde 'MSD 74' en <FANTASIENAAM> aan de andere zijde>.

25 mg: Gele, ronde tablet met aan de ene zijde 'MSD 110' en <FANTASIENAAM> aan de andere zijde>.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van artrose of reumatoïde artritis bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<FANTASIENAAM> wordt oraal toegediend.

<FANTASIENAAM> kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

<FANTASIENAAM> dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof, rofecoxib, bevatten.

Artrose

De aanbevolen aanvangsdosering voor volwassenen is 12,5 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan verhoging van de dosis naar 25 mg eenmaal daags de effectiviteit vergroten. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 25 mg.

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering is 25 mg eenmaal daags. Bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) werd geen significante additionele werking gezien van een eenmaaldaagse dosering 50 mg vergeleken met een eenmaaldaagse dosering 25 mg. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg.

Ouderen: Bij ouderen (>65 jaar oud) moet de behandeling worden ingesteld met de lagere dosis (12,5 mg per dag). Voorzichtigheid moet worden betracht als bij ouderen de dagelijkse dosis van 12,5 mg naar 25 mg wordt verhoogd.

Leverinsufficiëntie: voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5-6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9 of serumalbumine 25-35 g/l) mogen niet meer krijgen dan de laagst aanbevolen dosering van 12,5 mg eenmaal daags. Klinische ervaring is vooral beperkt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en hierbij is voorzichtigheid aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie: voor artrosepatiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml per minuut hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Momenteel zijn er slechts beperkte gegevens bij RA-patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml per minuut.

Gebruik bij kinderen: <FANTASIENAAM> is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.

Patiënten bij wie bronchospasme, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs waaronder COX-2 (cyclo-oxygenase-2)-remmers.

Het derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3)

Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh-score ≥10)

Geschatte renale creatinineklaring <30 ml/min

Inflammatoire darmziekte

Ernstige congestief hartfalen (NYHA III-IV).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs, dienen patiënten na een dosisverhoging te worden gecontroleerd; en wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie rubrieken 4.2).

Bij patiënten behandeld met rofecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituuat voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat rofecoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden, en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie). Hier dient echter opgemerkt te worden dat gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg plus lage doses acetylsalicylzuur (81 mg) tot een hogere frequentie

van endoscopische ulceratie leidt in vergelijking met gebruik van lage doses acetylsalicylzuur alleen (zie rubrieken 4.5 en 5.1.).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte vanwege het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals boven beschreven. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, moeten passende maatregelen worden genomen en moet stopzetting van de behandeling met rofecoxib worden overwogen.

Renale prostaglandinen kunnen een compenserende rol spelen bij de handhaving van de nierdoorbloeding. Daarom kan bij een verminderde nierdoorbloeding toediening van rofecoxib leiden tot een verminderde vorming van prostaglandinen en als gevolg daarvan, van de nierdoorbloeding, met een negatief effect op de nierfunctie. Patiënten met een al bestaande aanzienlijk verminderde nierfunctie, onbehandeld hartfalen, of cirrose lopen het hoogste risico op een dergelijke reactie. Bij deze patiënten moet controle van de nierfunctie worden overwogen.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij instelling van behandeling met rofecoxib bij patiënten met aanzienlijke dehydratie. Aanbevolen wordt patiënten te rehydreren voordat de behandeling met rofecoxib wordt ingesteld.

Bij patiënten die rofecoxib gebruiken is vochtretentie, oedeem en hypertensie waargenomen. Deze effecten blijken dosisgerelateerd te zijn en worden in toenemende mate gezien bij chronisch gebruik van rofecoxib en bij hogere therapeutische doses. Het aantal meldingen van hypertensie met rofecoxib was min of meer gelijk of soms iets hoger, dan met enkele andere NSAIDs in vergelijkbare dosering. Omdat behandeling met rofecoxib tot vochtretentie kan leiden, moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie en bij patiënten bij wie oedeem al om een andere reden bestond. Bij deze patiënten moet rofecoxib gestart worden met de laagst aanbevolen dosis (zie rubriek 4.5).

Ouderen en patiënten met een nier-, lever- of hartfunctiestoornis die rofecoxib gebruiken moeten onder medisch toezicht blijven.

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder rofecoxib (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die rofecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De behandeling met rofecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Rofecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Zoals geldt voor elk geneesmiddel met een bekende remmende werking op de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.3).

Verhogingen van het ALT en/of AST (ongeveer 3 maal of meer boven het normale bereik) zijn in klinisch onderzoek met rofecoxib bij ongeveer 1% van de patiënten gemeld.

Een patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdysfunctie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd op een blijvende stoornis van de leverfunctie. Als de leverfunctie afwijkend blijft (3 maal boven het normale bereik), moet rofecoxib worden stopgezet.

Kinderen: rofecoxib is niet onderzocht bij kinderen en mag alleen door volwassenen worden gebruikt.

Tabletten <FANTASIENAAM> bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Bij patiënten die stabiel waren ingesteld op warfarine, ging toediening van rofecoxib 25 mg/dag gepaard met een verhoging van ongeveer 8% in de protrombinetijd International Normalised Ration (INR). Er zijn van patiënten die rofecoxib in klinische doses gelijktijdig met warfarine gebruikten, meldingen ontvangen van een verhoogd INR die leidden tot onderbreking van de behandeling met warfarine en waarbij in sommige gevallen de stollingsremming moest worden verminderd. Er zijn ook incidentele meldingen van een verhoogde INR bij patiënten die rofecoxib en het anticoagulans fluindion gebruikten. Daarom moet bij instelling van rofecoxib bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld de protrombinetijd INR nauwkeurig worden gecontroleerd, vooral de eerste dagen na instelling van de behandeling met rofecoxib of na verandering van de dosering van rofecoxib (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met lichte tot matige hypertensie ging toediening van 25 mg/dag rofecoxib met een ACE-remmer (benazepril, 10 mg tot 40 mg/dag) gedurende 4 weken gepaard met een geringe vermindering van het bloeddrukverlagend effect (gemiddelde verhoging in gemiddelde arteriële druk van 2,8 mmHg) in vergelijking met de ACE-remmer alleen. Net als met andere middelen die cyclo-oxygenase remmen, kan bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie gelijktijdige toediening van een ACE-remmer en rofecoxib leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, wat meestal reversibel is. Deze interacties moeten in ogenschouw worden genomen bij patiënten die rofecoxib gelijktijdig met een ACE-remmer gebruiken.

Ook gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan de bloeddrukverlagende werkzaamheid van bètablokkers en diuretica en de andere effecten van diuretica verminderen. Er zijn geen gegevens over de mogelijke interactie tussen rofecoxib en bètablokkers of diuretica.

In steady state had rofecoxib 50 mg eenmaal daags geen effect op de bloedplaatjesremmende activiteit van laag gedoseerd acetylsalicylzuur. Gelijktijdige toediening van rofecoxib met hogere doses acetylsalicylzuur of andere NSAIDs moet worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg en laaggedoseerd acetylsalicylzuur (81 mg) leidt tot een verhoogde frequentie van endoscopische ulceratie in vergelijking met gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur alleen (zie 5.1).

Gelijktijdige toediening van cyclosporine of tacrolimus en NSAIDs kan het nefrotoxisch effect van cyclosporine of tacrolimus vergroten. Als rofecoxib en een van deze middelen gelijktijdig worden toegepast, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Farmacokinetische interacties

Het effect van rofecoxib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

De plasmaconcentratie van lithium kan door NSAIDs worden verhoogd. Sinds de introductie van rofecoxib zijn er meldingen ontvangen van verhoogde lithiumconcentraties in het plasma.

<FANTASIENAAM> 12,5, 25 en 50 mg, elke dosis 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, had bij patiënten die voor reumatoïde artritis eenmaal per week doses methotrexaat 7,5 tot 20 mg kregen, geen significant effect op de plasmaconcentratie van methotrexaat, gemeten aan de hand van de AUC_(0-24uur). Rofecoxib 75 mg (drie tot zes maal hoger dan de voor artrose aanbevolen dosis), 10 dagen lang eenmaal daags toegediend, verhoogde bij patiënten met RA die methotrexaat 7,5 tot 15 mg/week kregen, de methotrexaatconcentratie in het plasma

(AUC_(0-24uur)) met 23%. Als rofecoxib en methotrexaat gelijktijdig worden toegediend, moet zorgvuldige controle op methotrexaatgerelateerde toxiciteit worden overwogen.

In farmacokinetisch onderzoek is geen interactie met digoxine waargenomen. Patiënten met een hoog risico op digoxinetoxiciteit moeten bij gelijktijdige toediening van rofecoxib en digoxine echter wel worden gecontroleerd.

Gegevens uit onderzoek *in vivo* naar interactie tussen rofecoxib/warfarine en rofecoxib/theofylline maken aannemelijk dat rofecoxib een matige remming van CYP1A2 veroorzaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met andere geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (bijvoorbeeld amitriptyline, tacrine en zileuton). Bij gezonde proefpersonen die eenmalig een dosis theofylline 300 mg kregen, verhoogde rofecoxib 12,5, 25 en 50 mg, 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, de plasmaconcentratie (AUC_(0-8h)) van theofylline met 38 tot 60%. Als bij patiënten die theofylline krijgen een behandeling met rofecoxib wordt ingesteld of veranderd, moet adequate controle van de plasmaconcentratie van theofylline worden overwogen.

Het vermogen van rofecoxib om de CYP3A4-activiteit te remmen of induceren is bij mensen onderzocht aan de hand van de test met oraal midazolam en de ademtest met intraveneus erytromycine. Rofecoxib (25 mg/dag gedurende 12 dagen) veroorzaakte een matige inductie van het door CYP3A4 gekatalyseerd metabolisme van midazolam, waardoor de AUC van midazolam met 30% werd verminderd. Deze vermindering is hoogst waarschijnlijk het gevolg van een toegenomen first-passmetabolisme door inductie van intestinaal CYP3A4 door rofecoxib. In vergelijking met placebo gaf rofecoxib (75 mg/dag gedurende 14 dagen) geen significant effect op de erytromycinedemethylatie, wat erop wijst dat er geen inductie van de hepatische CYP3A4-activiteit plaatsvindt.

Hoewel rofecoxib een matige inductie van de CYP3A4-activiteit in de darmen veroorzaakt, zal de farmacokinetiek van geneesmiddelen die vooral door CYP3A4 worden gemetaboliseerd naar verwachting niet in klinisch belangrijke mate worden beïnvloed. Wel moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig voorschrijven van substraten van CYP3A4.

In geneesmiddelinteractieonderzoek vertoonde rofecoxib geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van prednison/prednisolon of orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1).

Op grond van *in-vitro*-onderzoek valt niet te verwachten dat rofecoxib cytochroom P450, 2C9, 2C19, 2D6, of 2E1 remt, hoewel gegevens *in vivo* niet beschikbaar zijn.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van rofecoxib

De belangrijkste metabole route van rofecoxib is reductie tot cis- en trans-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren). In de afwezigheid van krachtige cytochroom P450 (CYP)-inductoren, is het door CYP gekatalyseerd metabolisme niet de belangrijkste route voor het rofecoxibmetabolisme. Gelijktijdige toediening van rofecoxib met rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, gaf evenwel een geschatte vermindering van 50% van de plasmaconcentratie van rofecoxib. Daarom moet toepassing van de dosis 25 mg rofecoxib worden overwogen als rofecoxib gelijktijdig wordt toegediend met krachtige inductoren van het levermetabolisme.

Toediening van ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) beïnvloedde de plasmafarmacokinetiek van rofecoxib niet. Cimetidine of antacida hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van rofecoxib.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Zoals geldt voor elke stof met een bekende remmende werking op COX-2, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie rubriek 5.1).

Rofecoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, tot ineffektieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli leiden gedurende het laatste trimester. Rofecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). De toepassing van rofecoxib bij zwangere vrouwen is niet in goed opgezette en gecontroleerde klinische onderzoeken bestudeerd; daarom moet rofecoxib niet worden gebruikt tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Lactatie

Het is onbekend of rofecoxib bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten wordt rofecoxib in de moedermelk uitgescheiden. Vrouwen die rofecoxib gebruiken mogen geen borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die bij gebruik van rofecoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid, moeten niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek is de veiligheid van rofecoxib beoordeeld bij ongeveer 11.600 mensen, waaronder ongeveer 1.000 patiënten die een jaar of langer zijn behandeld.

In klinisch onderzoek naar artrose en reumatoïde artritis bij patiënten die tot 6 maanden zijn behandeld met rofecoxib 12,5 mg of 25 mg of sinds de introductie van het geneesmiddel, zijn de volgende bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan placebo.

(Zeer vaak ($>1/10$) Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$) Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Zeer zelden ($<1/10.000$ waaronder geïsoleerde gevallen).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagd hematocriet.

Soms: verminderde hemoglobine, verminderde erytrocyten, verminderde leukocyten.

Zeer zelden: aplastische anemie, pancytopenie, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoelighedsreacties, waaronder angio-oedeem, anafylactische/anafylactoïde reacties.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: gewichtstoename.

Psychische stoornissen:

Soms: depressie, verminderde alertheid.

Zeer zelden: angst, verwarring, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: slapeloosheid, slaperigheid, vertigo.

Zeer zelden: verergering van epilepsie, paresthesie, aseptische meningitis.

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: wazig zien.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus.

Hartaandoeningen:

Zelden: decompensatio cordis.

Zeer zelden: palpaties, pulmonair oedeem.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypertensie.

Zeer zelden: cerebrovasculair accident, hypertensieve crisis, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspnoe.

Zeer zelden: bronchospasme.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, zuurbranden, pijn in epigastrio, diarree, misselijkheid, dyspepsie.

Soms: opgezet buik, constipatie, zweertjes in de mond, braken, gasvorming, zure reflux.

Zelden: ulcus pepticum, gastro-intestinale perforatie en bloeding (vooral bij oudere patiënten), gastritis.

Zeer zelden: verergering van darmziekte met ontstekingscomponent, colitis, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase.

Soms: verhoogde alkalische fosfatase.

Zeer zelden: hepatotoxiciteit met hepatitis met of zonder geelzucht, leverfalen (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, uitslag.

Soms: atopische dermatitis.

Zeer zelden: alopecia, fotosensitiviteitsreacties, urticaria, cutaneomucosale bijwerkingen en ernstige huidreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkramp.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: verhoogde BUN, verhoogd serumcreatinine, proteïnurie.

Zeer zelden: hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie, waaronder nierfalen, meestal reversibel na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4), interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: menstruatiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: oedeem/vochtretentie.

Soms: asthenie/vermoeidheid, pijn op de borst.

In klinisch onderzoek kwam het bijwerkingenprofiel overeen met dat bij patiënten die een jaar of langer met rofecoxib zijn behandeld.

Nefrotisch syndroom is gemeld in samenhang met gebruik van andere NSAIDs en kan voor rofecoxib niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek leidde toediening van eenmalige doses rofecoxib tot 1000 mg en meermalige doses tot 250 mg/dag gedurende 14 dagen niet tot belangrijke toxiciteit.

In geval van een overdosis neemt men de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, de patiënt onder controle houden, en ondersteunende therapie instellen waar dat nodig is.

Rofecoxib kan niet door hemodialyse gedialyseerd worden; het is onbekend of rofecoxib door peritoneale dialyse dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroidale, anti-inflammatoire preparaten en anti-reumatica, coxibs

ATC-code: M01 AH02

Binnen het klinisch doseringsgebied is rofecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2- (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functies). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Statistisch significante remming van COX-1 is bij geen enkele dosering van rofecoxib bij mensen vastgesteld. Op grond van gegevens *in vitro* kan remming van COX-1 wel optreden bij chronische toediening van rofecoxib bij >250 mg/dag.

De anti-inflammatoire effecten van rofecoxib zijn aangetoond in standaarddiermodellen voor de beoordeling van NSAIDs.

In alle klinische farmacologische onderzoeken gaf rofecoxib in vergelijking met placebo een dosisafhankelijke remming van COX-2 met dagelijkse doses van 12,5 mg en 25 mg, waarbij COX-2 met ~70% werd geremd, terwijl rofecoxib in dagelijkse doses van 375 mg en een eenmalige dosis van 1000 mg COX-2 met ~95% remde. Er was geen dosis-afhankelijke remming van COX-1 in vergelijking met placebo. Rofecoxib had geen remmend effect op de prostaglandinesynthese in de maag en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

In een grootschalig klinisch onderzoek (ongeveer 8000 patiënten) bij patiënten met reumatoïde artritis is de veiligheid op lange termijn van rofecoxib 50 mg 1 dd (tweemaal de maximaal aanbevolen dosering) vergeleken met die van naproxen 500 mg 2 dd. De frequentie van ernstige cardiovasculaire trombo-embolische events was bij patiënten die naproxen kregen significant lager dan bij de met rofecoxib behandelde patiënten: 0,70 events per 100 patiëntjaren tegen 1,67 events per 100 patiëntjaren. Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn (Zie rubriek 4.4). COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline, zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

Rofecoxib is onderzocht voor de symptomatische behandeling van artrose. De primaire beoordelingen van de werkzaamheid werden alleen verricht op de heup of op de kniegewrichten; de studiepopulatie bestond echter voor 33% uit patiënten met daarnaast artrose van de interfalangeale gewrichten, 21% met artrose van de duim en 35% met artrose van de wervelkolom. Na een week behandelen (het eerste

moment van de beoordeling van de werkzaamheid), gaf rofecoxib een significante vermindering van pijn in artrosepatiënten. Op eerder tijdstippen werd niet beoordeeld. Als direct effect gewenst wordt, moet rekening worden gehouden met de $T_{\max}$ van rofecoxib (2 tot 4 uur).

Rofecoxib 25 mg eenmaal daags is onderzocht voor de symptomatische behandeling van RA. Rofecoxib 25 mg eenmaal daags gaf bij RA-patiënten een significante verbetering van ziekte gerelateerde werkzaamheidsparameters, waaronder beoordeling van pijn en functie. De gunstige effecten hielden gedurende de placebogecontroleerde periodes van 12 weken aan. Er werd geen significante additionele werking gezien van een eenmaal daagse 50 mg dosering vergeleken met een eenmaal daagse 25 mg dosering.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van twee endoscopiestudies van 24 weken bij artrosepatiënten, waren de percentages patiënten met endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera na 12 weken voor placebo en rofecoxib 25 mg en 50 mg/dag ongeveer gelijk. In elk van deze studies was de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulcera gedurende 12 en 24 weken bij de met rofecoxib behandelde patiënten significant lager dan bij patiënten die werden behandeld met ibuprofen 2400 mg/dag. In een additioneel 12 weken durend endoscopieonderzoek bij artrosepatiënten was de cumulatieve incidentie van endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera bij met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg plus rofecoxib 25 mg/dag behandelde patiënten significant hoger dan bij patiënten die alleen met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg werden behandeld, en ongeveer gelijk aan patiënten die alleen met ibuprofen 2400 mg/dag werden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder vertoonde de groep met lage doses acetylsalicylzuur plus rofecoxib een tweevoudige verhoging van de frequentie van endoscopische ulcera versus jongere patiënten. Patiënten die laaggedoseerd acetylsalicylzuur plus ibuprofen gebruiken zijn niet onderzocht.

In een dubbelblinde, met placebo en actieve stof gecontroleerde endoscopiestudie van 12 weken bij RA-patiënten, was gedurende de 12 weken de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulcera bij de met rofecoxib 50 mg per dag (twee maal de maximum aanbevolen dosis) behandelde patiënten significant lager dan bij de patiënten die werden behandeld met naproxen 500 mg tweemaal daags.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van acht klinische studies was de cumulatieve incidentie van bevestigde bovenste-GI-PUB's bij met rofecoxib behandelde patiënten significant minder dan de gecombineerde cumulatieve incidentie die werd waargenomen bij patiënten die behandeling kregen met NSAID-comparators (diclofenac 50 mg driemaal daags, ibuprofen 800 mg driemaal daags en nabumeton 1500 mg/dag. Deze resultaten werden vooral beïnvloed door de ervaring met ibuprofen 800 mg driemaal daags. Bij een dosering van 50 mg was de incidentie van PUB's numeriek hoger dan met 25 mg, maar bleef lager dan het risico met gecombineerde data over de in deze studies gebruikte NSAIDs. Stopzetting wegens GI-bijwerkingen gedurende 12 maanden waren met rofecoxib minder. De incidentie van vooraf bepaalde geneesmiddel-gerelateerde GI-bijwerkingen was met rofecoxib gedurende 12 maanden lager; dit effect was in de eerste 6 maanden groter.

Een overeenkomstige vermindering in de incidentie van PUB's werd gezien in het grootschalige klinische onderzoek (ongeveer 8.000 patiënten) dat is verricht bij patiënten met reumatoïde artritis. Patiënten die voor cardiovasculaire profylaxe acetylsalicylzuur nodig hadden, werden van de studie uitgesloten. Het gebruik van rofecoxib 50 mg eenmaal daags (tweemaal de maximale aanbevolen dosis) ging in vergelijking met naproxen 500 mg tweemaal daags gepaard met significante verminderingen in gastro-intestinale events: PUB's (2,08 events per 100 patiëntjaren versus 4,49 events per 100 patiëntjaren), gecompliceerde PUB's (0,59 per 100 patiëntjaren versus 1,37 per 100 patiëntjaren) en bovenste- of onderste-GI-bloedingen (1,15 per 100 patiëntjaren versus 3,04 per 100 patiëntjaren).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Oraal toegediend rofecoxib wordt in de aanbevolen doses van 12,5 en 25 mg goed geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 93%. Na toediening van 25 mg eenmaal

daags tot de steady state werd bereikt, bleek de piekplasmaconcentratie (geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) twee tot vier uur ($T_{\max}$) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt te worden. De geometrisch gemiddelde area under the curve ($AUC_{24\text{uur}}$) was 3,87 µg•uur/ml. <FANTASIENAAM> tabletten en <FANTASIENAAM> suspensie zijn bio-equivalent.

Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rofecoxib.

Distributie

Rofecoxib wordt in concentraties van 0,05 tot 25 µg/ml voor ongeveer 85% aan de menselijke plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume (V_{dss}) is bij mensen ongeveer 100 l (ongeveer 1,55 l/kg).

Rofecoxib passeert bij ratten en konijnen de placenta en bij ratten de bloed-hersenbarrière.

Metabolisme

Rofecoxib wordt bijna volledig gemetaboliseerd waarbij ~1% van de dosis in de urine als onveranderd geneesmiddel wordt teruggevonden. De voornaamste metabole route is hepatische reductie met de vorming van *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren) en niet door oxidatie door cytochroom P450 (CYP)- enzymen.

Er zijn bij de mens 6 metabolieten geïdentificeerd. De belangrijkste metabolieten waren *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren), wat ongeveer 56% van de in de urine teruggevonden radioactiviteit vertegenwoordigde, en de 5-hydroxy- glucuronidemetabooliet, wat nog eens 9% vertegenwoordigde. Deze belangrijkste metabolieten vertoonden geen meetbare activiteit als cyclo-oxygenaseremmers of waren slechts zwak actief als COX-2-remmers.

Eliminatie

Na toediening van een orale en gelabelde dosis 125 mg rofecoxib aan gezonde vrijwilligers werd 72% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 14% in de feces.

De eliminatie van rofecoxib vindt bijna uitsluitend door metabolisme plaats gevolgd door uitscheiding via de nieren. Na eenmaaldaagse toediening van 25 mg rofecoxib wordt de steady state binnen 4 dagen bereikt, met een accumulatieverhouding van ongeveer 1,7, wat overeenkomt met een halfwaardetijd van ~17 uur.

De plasmaklaring wordt voor een dosis 25 mg geschat op 120 ml/min.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen: de farmacokinetiek bij ouderen (65 jaar en ouder) komt overeen met die bij jongeren. De systemische blootstelling is bij ouderen ~30% groter dan bij jongeren (zie rubriek 4.2).

Geslacht: de farmacokinetiek van rofecoxib is bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

Leverinsufficiëntie: Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh- score 5-6) die een eenmalige dosis 25 mg rofecoxib kregen, hadden een gemiddelde AUC die overeenkwam met gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9) die gedurende 10 dagen dagelijks 12,5 mg kregen, hadden een ongeveer 55% hogere gemiddelde steady state AUC dan gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9 of serumalbumine 25-35 g/l) mogen dagelijks niet meer krijgen dan 12,5 mg. Er zijn geen klinische of farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9 of serumalbumine <25 g/l) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierinsufficiëntie: de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 50 mg rofecoxib bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet belangrijk anders dan die bij gezonde personen. Hemodialyse droeg nauwelijks bij tot de eliminatie (dialyseklaring ~40 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Kinderen: de farmacokinetiek van rofecoxib bij kinderen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek bleek rofecoxib niet genotoxisch, mutageen of carcinogeen te zijn.

In een onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten veroorzaakte rofecoxib intestinale ulcera bij doses vergelijkbaar met of iets boven de therapeutische dosis voor mensen, gebaseerd op systemische blootstelling.

Bij een blootstelling die verschillende malen hoger was dan het therapeutisch niveau bij mensen, trad bij de rat basofilie van de niertubuli op, en bij nog hogere blootstelling nierpapilnecrose. Ook bij de hond werden er bij hoge blootstellingen renale en gastro-intestinale afwijkingen gezien.

Uit onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bleek dat rofecoxib (in doses $\geq$ tweemaal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen, gebaseerd op systemische blootstelling) de fertiliteit en embryonale/foetale overleving bij de rat verminderde. Er werd een met de behandeling samenhangende vermindering in de diameter van de ductus Botalli waargenomen, een bevinding waarvan een samenhang bekend was met NSAIDs.

Bij onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bij ratten en konijnen werden bij doses tot 50 mg/kg/dag (bij ratten vertegenwoordigt dat ~29 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen op basis van systemische blootstelling) geen aanwijzingen voor ontwikkelingsstoornissen gezien (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Bij konijnen werd het metaboliëtenprofiel echter niet vastgesteld, waardoor de klinische relevantie van het konijnenmodel moeilijk te beoordelen is.

Gegevens uit een cross-fosteringonderzoek wezen op toxiciteit bij de jongen, waarschijnlijk door blootstelling aan melk van behandelde wijfjes (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, microkristallijn cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat en geel ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnende PVC/aluminium blisters die 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 of 98 tabletten bevatten.

Ondoorschijnende PVC/aluminium blisters (EAV) die 50 of 500 tabletten bevatten.

Witte, ronde HDPE flesjes met een witte, polypropyleen, niet-kinderveilige sluiting, die 30 of 100 tabletten bevatten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
HAARLEM

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 24438 (12,5 mg) en RVG 24439 (25 mg).

9 DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

2 November 1999

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 12,5 mg/5 ml suspensie

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 25 mg/5 ml suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

12,5 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

Iedere 5 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 12,5 mg rofecoxib.

25 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

Iedere 5 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 25 mg rofecoxib.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

<FANTASIENAAM> is beschikbaar als een ondoorzichtige, wit tot lichtgele suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van artrose of reumatoïde artritis bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<FANTASIENAAM> wordt oraal toegediend.

<FANTASIENAAM> kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

<FANTASIENAAM> dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof, rofecoxib, bevatten.

Artrose

De aanbevolen aanvangsdosering voor volwassenen is 12,5 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan verhoging van de dosis naar 25 mg eenmaal daags de effectiviteit vergroten. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 25 mg.

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering is 25 mg eenmaal daags. Bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) werd geen significante additionele werking gezien van een eenmaaldaagse dosering 50 mg vergeleken met een eenmaaldaagse dosering 25 mg. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering is 25 mg.

Ouderen: bij ouderen (>65 jaar oud) moet de behandeling worden ingesteld met de lagere dosis (12,5 mg per dag). Voorzichtigheid moet worden betracht als bij ouderen de dagelijkse dosis van 12,5 mg naar 25 mg wordt verhoogd.

Leverinsufficiëntie: voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5-6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9 of serumalbumine 25-35 g/l) mogen niet meer krijgen dan de laagst aanbevolen dosering van 12,5 mg eenmaal daags. Klinische ervaring is vooral beperkt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie en hierbij is voorzichtigheid aanbevolen (zie 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie: voor artrosepatiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml per minuut hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie 4.4 en 5.2). Momenteel zijn er slechts beperkte gegevens bij RA-patiënten met een creatinineklaring van 30-80 ml per minuut.

Gebruik bij kinderen: <FANTASIENAAM> is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding.

Patiënten bij wie bronchospasme, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs waaronder COX-2 (cyclo-oxygenase-2)-remmers.

Het derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding (zie 4.6 en 5.3).

Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh-score ≥ 10).

Geschatte renale creatinineklaring <30 ml/min.

Inflammatoire darmziekte.

Ernstige congestief hartfalen (NYHA III-IV).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs, moeten dienen patiënten na een dosisverhoging te worden gecontroleerd; en wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie 4.2).

Bij patiënten behandeld met rofecoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen van rofecoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituuat voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat rofecoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatieremmers (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden, en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie). Hier dient echter opgemerkt te worden dat gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg plus lage doses acetylsalicylzuur (81 mg) tot een hogere frequentie

van endoscopische ulceratie leidt in vergelijking met gebruik van lage doses acetylsalicylzuur alleen (zie 4.5 en 5.1.).

Voorzichtigheid is geboden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals hierbovenvermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient stopzetting van de behandeling met rofecoxib te worden overwogen.

Renale prostaglandinen kunnen een compenserende rol spelen bij de handhaving van de nierdoorbloeding. Daarom kan bij een verminderde nierdoorbloeding toediening van rofecoxib leiden tot een verminderde vorming van prostaglandinen en als gevolg daarvan, van de nierdoorbloeding, met een negatief effect op de nierfunctie. Patiënten met een al bestaande aanzienlijk verminderde nierfunctie, onbehandeld hartfalen, of cirrose lopen het hoogste risico op een dergelijke reactie. Bij deze patiënten moet controle van de nierfunctie worden overwogen.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij instelling van behandeling met rofecoxib bij patiënten met aanzienlijke dehydratie. Aanbevolen wordt patiënten te rehydreren voordat de behandeling met rofecoxib wordt ingesteld.

Bij patiënten die rofecoxib gebruiken is vochtretentie, oedeem en hypertensie waargenomen. Deze effecten blijken dosisgerelateerd te zijn en worden in toenemende mate gezien bij chronisch gebruik van rofecoxib en bij hogere therapeutische doses. Het aantal meldingen van hypertensie met rofecoxib was min of meer gelijk of soms iets hoger, dan met enkele andere NSAIDs in vergelijkbare dosering. Omdat behandeling met rofecoxib tot vochtretentie kan leiden, moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldisfunctie of hypertensie en bij patiënten bij wie oedeem al om een andere reden bestond. Bij deze patiënten moet rofecoxib gestart worden met de laagst aanbevolen dosis (zie 4.5).

Ouderen en patiënten met een nier-, lever- of hartfunctiestoornis die rofecoxib gebruiken moeten onder medisch toezicht blijven.

Via postmarketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder rofecoxib (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die rofecoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De behandeling met rofecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Rofecoxib kan koorts en andere tekenen van ontsteking maskeren.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia (zie 4.5).

Zoals geldt voor elk geneesmiddel met een bekende remmende werking op de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie 4.6, 5.1 en 5.3).

Verhogingen van het ALT en/of AST (ongeveer 3 maal of meer boven het normale bereik) zijn in klinisch onderzoek met rofecoxib bij ongeveer 1% van de patiënten gemeld.

Een patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdysfunctie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd op een blijvende stoornis van de leverfunctie. Als de leverfunctie afwijkend blijft (3 maal boven het normale bereik), moet rofecoxib worden stopgezet.

Kinderen: rofecoxib is niet onderzocht bij kinderen en mag alleen door volwassenen worden gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Bij patiënten die stabiel waren ingesteld op warfarine, ging toediening van rofecoxib 25 mg/dag gepaard met een verhoging van ongeveer 8% in de protrombinetijd International Normalised Ratio (INR). Er zijn van patiënten die rofecoxib in klinische doses gelijktijdig met warfarine gebruikten, meldingen ontvangen van een verhoogd INR die leidden tot onderbreking van de behandeling met warfarine en waarbij in sommige gevallen de stollingsremming moest worden verminderd. Er zijn ook incidentele meldingen van een verhoogde INR bij patiënten die rofecoxib en het anticoagulans fluindion gebruikten. Daarom moet bij instelling van rofecoxib bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld de protrombinetijd INR nauwkeurig worden gecontroleerd, vooral de eerste dagen na instelling van de behandeling met rofecoxib of na verandering van de dosering van rofecoxib (zie 4.4).

Bij patiënten met lichte tot matige hypertensie ging toediening van 25 mg/dag rofecoxib met een ACE-remmer (benazepril, 10 mg tot 40 mg/dag) gedurende 4 weken gepaard met een geringe vermindering van het bloeddrukverlagend effect (gemiddelde verhoging in gemiddelde arteriële druk van 2,8 mmHg) in vergelijking met de ACE-remmer alleen. Net als met andere middelen die cyclo-oxygenase remmen, kan bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie gelijktijdige toediening van een ACE-remmer en rofecoxib leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, wat meestal reversibel is. Deze interacties moeten in ogenschouw worden genomen bij patiënten die rofecoxib gelijktijdig met een ACE-remmer gebruiken.

Ook gelijktijdig gebruik van NSAIDs kan de bloeddrukverlagende werkzaamheid van bètablokkers en diuretica en de andere effecten van diuretica verminderen. Er zijn geen gegevens over de mogelijke interactie tussen rofecoxib en bètablokkers of diuretica.

In steady state had rofecoxib 50 mg eenmaal daags geen effect op de bloedplaatjesremmende activiteit van laag gedoseerd acetylsalicylzuur. Gelijktijdige toediening van rofecoxib met hogere doses acetylsalicylzuur of andere NSAIDs moet worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van rofecoxib 25 mg en laaggedoseerd acetylsalicylzuur (81 mg) leidt tot een verhoogde frequentie van endoscopische ulceratie in vergelijking met gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur alleen (zie 5.1).

Gelijktijdige toediening van cyclosporine of tacrolimus en NSAIDs kan het nefrotoxisch effect van cyclosporine of tacrolimus vergroten. Als rofecoxib en een van deze middelen gelijktijdig worden toegepast, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Farmacokinetische interacties

Het effect van rofecoxib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

De plasmaconcentratie van lithium kan door NSAIDs worden verhoogd. Sinds de introductie van rofecoxib zijn er meldingen ontvangen van verhoogde lithiumconcentraties in het plasma.

<FANTASIENAAM> 12,5, 25 en 50 mg, elke dosis 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, had bij patiënten die voor reumatoïde artritis eenmaal per week doses methotrexaat 7,5 tot 20 mg kregen, geen significant effect op de plasmaconcentratie van methotrexaat, gemeten aan de hand van de $AUC_{(0-24\text{uur})}$. Rofecoxib 75 mg (drie tot zes maal hoger dan de voor artrose aanbevolen dosis), 10 dagen lang eenmaal daags toegediend, verhoogde bij patiënten met RA die methotrexaat 7,5 tot 15 mg/week kregen, de methotrexaatconcentratie in het plasma ($AUC_{(0-24\text{uur})}$) met 23%. Als rofecoxib en methotrexaat gelijktijdig worden toegediend, moet zorgvuldige controle op methotrexaatgerelateerde toxiciteit worden overwogen.

In farmacokinetisch onderzoek is geen interactie met digoxine waargenomen. Patiënten met een hoog risico op digoxinetoxiciteit moeten bij gelijktijdige toediening van rofecoxib en digoxine echter wel worden gecontroleerd.

Gegevens uit onderzoek *in vivo* naar interactie tussen rofecoxib/warfarine en rofecoxib/theofylline maken aannemelijk dat rofecoxib een matige remming van CYP1A2 veroorzaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van rofecoxib met andere geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (bijvoorbeeld amitriptyline, tacrine en zileuton). Bij gezonde proefpersonen die eenmalig een dosis theofylline 300 mg kregen, verhoogde rofecoxib 12,5, 25 en 50 mg, 7 dagen lang eenmaal daags toegediend, de plasmaconcentratie ($AUC_{(0-36)}$) van theofylline met 38 tot 60%. Als bij patiënten die theofylline krijgen een behandeling met rofecoxib wordt ingesteld of veranderd, moet adequate controle van de plasmaconcentratie van theofylline worden overwogen.

Het vermogen van rofecoxib om de CYP3A4-activiteit te remmen of induceren is bij mensen onderzocht aan de hand van de test met oraal midazolam en de ademtest met intraveneus erytromycine. Rofecoxib (25 mg/dag gedurende 12 dagen) veroorzaakte een matige inductie van het door CYP3A4 gekatalyseerd metabolisme van midazolam, waardoor de AUC van midazolam met 30% werd verminderd. Deze vermindering is hoogst waarschijnlijk het gevolg van een toegenomen first-passmetabolisme door inductie van intestinaal CYP3A4 door rofecoxib. In vergelijking met placebo gaf rofecoxib (75 mg/dag gedurende 14 dagen) geen significant effect op de erytromycinedemethylatie, wat erop wijst dat er geen inductie van de hepatische CYP3A4-activiteit plaatsvindt.

Hoewel rofecoxib een matige inductie van de CYP3A4-activiteit in de darmen veroorzaakt, zal de farmacokinetiek van geneesmiddelen die vooral door CYP3A4 worden gemetaboliseerd naar verwachting niet in klinisch belangrijke mate worden beïnvloed. Wel moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig voorschrijven van substraten van CYP3A4.

In geneesmiddelinteractieonderzoek vertoonde rofecoxib geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van prednison/prednisolon of orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1).

Op grond van *in-vitro*-onderzoek valt niet te verwachten dat rofecoxib cytochroom P450, 2C9, 2C19, 2D6, of 2E1 remt, hoewel gegevens *in vivo* niet beschikbaar zijn.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van rofecoxib

De belangrijkste metabole route van rofecoxib is reductie tot cis- en trans-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren). In de afwezigheid van krachtige cytochroom P450 (CYP)-inductoren, is het door CYP gekatalyseerd metabolisme niet de belangrijkste route voor het rofecoxibmetabolisme.

Gelijktijdige toediening van rofecoxib met rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, gaf evenwel een geschatte vermindering van 50% van de plasmaconcentratie van rofecoxib. Daarom moet toepassing van de dosis 25 mg rofecoxib worden overwogen als rofecoxib gelijktijdig wordt toegediend met krachtige inductoren van het levermetabolisme.

Toediening van ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) beïnvloedde de plasmafarmacokinetiek van rofecoxib niet. Cimetidine of antacida hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van rofecoxib.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Zoals geldt voor elke stof met een bekende remmende werking op COX-2, wordt gebruik van rofecoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie 5.1).

Rofecoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, tot ineffectieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli leiden gedurende het laatste trimester. Rofecoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie 4.3).

De toepassing van rofecoxib bij zwangere vrouwen is niet in goed opgezette en gecontroleerde klinische onderzoeken bestudeerd; daarom moet rofecoxib niet worden gebruikt tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus (zie 5.3).

Lactatie

Het is onbekend of rofecoxib bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten wordt rofecoxib in de moedermelk uitgescheiden. Vrouwen die rofecoxib gebruiken mogen geen borstvoeding geven (zie 4.3 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die bij gebruik van rofecoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid, moeten niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek is de veiligheid van rofecoxib beoordeeld bij ongeveer 11.600 mensen, waaronder ongeveer 1.000 patiënten die een jaar of langer zijn behandeld.

In klinisch onderzoek naar artrose en reumatoïde artritis bij patiënten die tot 6 maanden zijn behandeld met rofecoxib 12,5 mg of 25 mg of sinds de introductie van het geneesmiddel, zijn de volgende bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan placebo :

(Zeer vaak ($>1/10$) Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$) Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$) Zeer zelden ($<1/10.000$ waaronder geïsoleerde gevallen).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagd hematocriet.

Soms: verminderde hemoglobine, verminderde erythrocyten, verminderde leukocyten.

Zeer zelden: aplastische anemie, pancytopenie, trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, anafylactische/anafylactoïde reacties..

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: gewichtstoename.

Psychische stoornissen:

Soms: depressie, verminderde alertheid.

Zeer zelden: angst, verwarring, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: slapeloosheid, slaperigheid, vertigo.

Zeer zelden: verergering van epilepsie, paresthesie, aseptische meningitis.

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: wazig zien.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus.

Hartaandoeningen:

Zelden: decompensatio cordis.

Zeer zelden: palpitaties, myocardinfarct, pulmonair oedeem.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypertensie.

Zeer zelden: cerebrovasculair accident, hypertensieve crisis, vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspnoe.

Zeer zelden: bronchospasme.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, zuurbranden, epigastrische pijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie.

Soms: opgezetten buik, constipatie, zweertjes in de mond, braken, gasvorming, zure reflux.

Zelden: ulcus pepticum, gastro-intestinale perforatie en bloeding (vooral bij oudere patiënten), gastritis.

Zeer zelden: verergering van darmziekte met ontstekingscomponent, colitis, pancreatitis.

Lever- en gal aandoeningen:

Vaak: verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase.

Soms: verhoogde alkalische fosfatase.

Zeer zelden: hepatotoxiciteit met hepatitis met of zonder geelzucht, leverfalen (zie 4.4)

Huid en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, uitslag.

Soms: atopische dermatitis.

Zeer zelden: alopecia, fotosensitiviteitsreacties, urticaria, cutaneomucosale bijwerkingen en ernstige huidreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkramp.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: verhoogde BUN, verhoogd serumcreatinine, proteïnurie

Zeer zelden: hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie, waaronder nierfalen, meestal reversibel na stopzetting van de behandeling (zie 4.4.).

Incidentele meldingen: interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: menstruatiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: oedeem/vochtretentie.

Soms: asthenie/vermoeidheid, pijn op de borst.

In klinisch onderzoek kwam het bijwerkingenprofiel overeen met dat bij patiënten die een jaar of langer met rofecoxib zijn behandeld.

Nefrotisch syndroom is gemeld in samenhang met gebruik van andere NSAIDs en kan voor rofecoxib niet worden uitgesloten.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek leidde toediening van eenmalige doses rofecoxib tot 1000 mg en meermalige doses tot 250 mg/dag gedurende 14 dagen niet tot belangrijke toxiciteit.

In geval van een overdosis neemt men de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, de patiënt onder controle houden, en ondersteunende therapie instellen waar dat nodig is.

Rofecoxib kan niet door hemodialyse gedialyseerd worden; het is onbekend of rofecoxib door peritoneale dialyse dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale, anti-inflammatoire preparaten en anti-reumatica, coxibs

ATC-code: M01 AH02

Binnen het klinisch doseringsgebied is rofecoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functies). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan is voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Statistisch significante remming van COX-1 is bij geen enkele dosering van rofecoxib bij mensen vastgesteld. Op grond van gegevens *in vitro* kan remming van COX-1 wel optreden bij chronische toediening van rofecoxib bij >250 mg/dag.

De anti-inflammatoire effecten van rofecoxib zijn aangetoond in standaarddiermodellen voor de beoordeling van NSAIDs.

In alle klinische farmacologische onderzoeken gaf rofecoxib in vergelijking met placebo een dosisafhankelijke remming van COX-2 met dagelijkse doses van 12,5 mg en 25 mg, waarbij COX-2 met ~70% werd geremd, terwijl rofecoxib in dagelijkse doses van 375 mg en een eenmalige dosis van 1000 mg COX-2 met ~95% remde. Er was geen dosis-afhankelijke remming van COX-1 in vergelijking met placebo. Rofecoxib had geen remmend effect op de prostaglandinesynthese in de maag en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

In een grootschalig klinisch onderzoek (ongeveer 8000 patiënten) bij patiënten met reumatoïde artritis is de veiligheid op lange termijn van rofecoxib 50 mg 1 dd (tweemaal de maximaal aanbevolen dosering) vergeleken met die van naproxen 500 mg 2 dd. De frequentie van ernstige cardiovasculaire

trombo-embolische events was bij patiënten die naproxen kregen significant lager dan bij de met rofecoxib behandelde patiënten: 0,70 events per 100 patiëntjaren tegen 1,67 events per 100 patiëntjaren. Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn (Zie 4.4). COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline, zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet vastgesteld.

Rofecoxib is onderzocht voor de symptomatische behandeling van artrose. De primaire beoordelingen van de werkzaamheid werden alleen verricht op de heup of op de kniegewrichten; de studiepopulatie bestond echter voor 33% uit patiënten met daarnaast artrose van de interfalangeale gewrichten, 21% met artrose van de duim en 35% met artrose van de wervelkolom. Na een week behandelen (het eerste moment van de beoordeling van de werkzaamheid), gaf rofecoxib een significante vermindering van pijn in artrosepatiënten. Op eerder tijdstippen werd niet beoordeeld. Als direct effect gewenst wordt, moet rekening worden gehouden met de T_{max} van rofecoxib (2 tot 4 uur).

Rofecoxib 25 mg eenmaal daags is onderzocht voor de symptomatische behandeling van RA. Rofecoxib 25 mg eenmaal daags gaf bij RA-patiënten een significante verbetering van ziekte gerelateerde werkzaamheidsparameters, waaronder beoordeling van pijn en functie. De gunstige effecten hielden gedurende de placebogecontroleerde periodes van 12 weken aan. Er werd geen significante additionele werking gezien van een eenmaal daagse 50 mg dosering vergeleken met een eenmaal daagse 25 mg dosering.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van twee endoscopiestudies van 24 weken bij artrosepatiënten, waren de percentages patiënten met endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera na 12 weken voor placebo en rofecoxib 25 mg en 50 mg/dag ongeveer gelijk. In elk van deze studies was de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulcera gedurende 12 en 24 weken bij de met rofecoxib behandelde patiënten significant lager dan bij patiënten die werden behandeld met ibuprofen 2400 mg/dag. In een additioneel 12 weken durend endoscopieonderzoek bij artrosepatiënten was de cumulatieve incidentie van endoscopisch gedetecteerde gastroduodenale ulcera bij met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg plus rofecoxib 25 mg/dag behandelde patiënten significant hoger dan bij patiënten die alleen met laaggedoseerd acetylsalicylzuur 81 mg werden behandeld, en ongeveer gelijk aan patiënten die alleen met ibuprofen 2400 mg/dag werden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder vertoonde de groep met lage doses acetylsalicylzuur plus rofecoxib een tweevoudige verhoging van de frequentie van endoscopische ulcera versus jongere patiënten. Patiënten die laaggedoseerd acetylsalicylzuur plus ibuprofen gebruiken zijn niet onderzocht.

In een dubbelblinde, met placebo en actieve stof gecontroleerde endoscopiestudie van 12 weken bij RA-patiënten, was gedurende de 12 weken de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulcera bij de met rofecoxib 50 mg per dag (twee maal de maximum aanbevolen dosis) behandelde patiënten significant lager dan bij de patiënten die werden behandeld met naproxen 500 mg tweemaal daags.

In een vooraf gedefinieerde, gecombineerde analyse van acht klinische studies was de cumulatieve incidentie van bevestigde bovenste-GI-PUB's bij met rofecoxib behandelde patiënten significant minder dan de gecombineerde cumulatieve incidentie die werd waargenomen bij patiënten die behandeling kregen met NSAID-comparators (diclofenac 50 mg driemaal daags, ibuprofen 800 mg driemaal daags en nabumeton 1500 mg/dag. Deze resultaten werden vooral beïnvloed door de ervaring met ibuprofen 800 mg driemaal daags. Bij een dosering van 50 mg was de incidentie van PUB's numeriek hoger dan met 25 mg, maar bleef lager dan het risico met gecombineerde data over de in deze studies gebruikte NSAIDs. Stopzetting wegens GI-bijwerkingen gedurende 12 maanden waren met rofecoxib minder. De incidentie van vooraf bepaalde geneesmiddel-gerelateerde GI-bijwerkingen was met rofecoxib gedurende 12 maanden lager; dit effect was in de eerste 6 maanden groter.

Een overeenkomstige vermindering in de incidentie van PUB's werd gezien in het grootschalige klinische onderzoek (ongeveer 8.000 patiënten) dat is verricht bij patiënten met reumatoïde artritis. Patiënten die voor cardiovasculaire profylaxe acetylsalicylzuur nodig hadden, werden van de studie uitgesloten. Het gebruik van rofecoxib 50 mg eenmaal daags (tweemaal de maximale aanbevolen

dosis) ging in vergelijking met naproxen 500 mg tweemaal daags gepaard met significante verminderingen in gastro-intestinale events: PUB's (2,08 gevallen per 100 patiëntjaren versus 4,49 gevallen per 100 patiëntjaren), gecompliceerde PUB's (0,59 per 100 patiëntjaren versus 1,37 per 100 patiëntjaren) en bovenste- of onderste-GI-bloedingen (1,15 per 100 patiëntjaren versus 3,04 per 100 patiëntjaren).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Oraal toegediend rofecoxib wordt in de aanbevolen doses van 12,5 en 25 mg goed geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 93%. Na toediening van 25 mg eenmaal daags tot de steady state werd bereikt, bleek de piekplasmaconcentratie (geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) twee tot vier uur ($T_{\max}$) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt te worden. De geometrisch gemiddelde area under the curve ($AUC_{24\text{uur}}$) was 3,87 µg•uur/ml. <FANTASIENAAM> tabletten en <FANTASIENAAM> suspensie zijn bio-equivalent.

Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de farmacokinetiek van rofecoxib.

Distributie

Rofecoxib wordt in concentraties van 0,05 tot 25 µg/ml voor ongeveer 85% aan de menselijke plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume (V_{dss}) is bij mensen ongeveer 100 l (ongeveer 1,55 l/kg).

Rofecoxib passeert bij ratten en konijnen de placenta en bij ratten de bloed-hersenbarrière.

Metabolisme

Rofecoxib wordt bijna volledig gemetaboliseerd waarbij ~1% van de dosis in de urine als onveranderd geneesmiddel wordt teruggevonden. De voornaamste metabole route is hepatische reductie met de vorming van *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren) en niet door oxidatie door cytochroom P450 (CYP)- enzymen.

Er zijn bij de mens 6 metabolieten geïdentificeerd. De belangrijkste metabolieten waren *cis*- en *trans*-dihydrorofecoxib (als hydroxyzuren), wat ongeveer 56% van de in de urine teruggevonden radioactiviteit vertegenwoordigde, en de 5-hydroxy- glucuronidemetabooliet, wat nog eens 9% vertegenwoordigde. Deze belangrijkste metabolieten vertoonden geen meetbare activiteit als cyclooxygenaseremmers of waren slechts zwak actief als COX-2-remmers.

Eliminatie

Na toediening van een orale en gelabelde dosis 125 mg rofecoxib aan gezonde vrijwilligers werd 72% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 14% in de feces.

De eliminatie van rofecoxib vindt bijna uitsluitend door metabolisme plaats gevolgd door uitscheiding via de nieren. Na eenmaaldaagse toediening van 25 mg rofecoxib wordt de steady state binnen 4 dagen bereikt, met een accumulatie ratio van ongeveer 1,7, wat overeenkomt met een halfwaardetijd van ~17 uur. De plasmaklaring wordt voor een dosis 25 mg geschat op 120 ml/min.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen: de farmacokinetiek bij ouderen (65 jaar en ouder) komt overeen met die bij jongeren. De systemische blootstelling is bij ouderen ~30% groter dan bij jongeren (zie 4.2).

Geslacht: de farmacokinetiek van rofecoxib is bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

Leverinsufficiëntie: Cirrotische patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh- score 5-6) die een eenmalige dosis 25 mg rofecoxib kregen, hadden een gemiddelde AUC die overeenkwam met gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9) die gedurende 10 dagen dagelijks 12,5 mg kregen, hadden een ongeveer 55% hogere gemiddelde steady state AUC dan gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7-9 of serumalbumine 25-35 g/l) mogen dagelijks niet meer

krijgen dan 12,5 mg. Er zijn geen klinische of farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9 of serumalbumine <25 g/l) (zie 4.2 en 4.3).

Nierinsufficiëntie: de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 50 mg rofecoxib bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet belangrijk anders dan die bij gezonde personen. Hemodialyse droeg nauwelijks bij tot de eliminatie (dialyseklaring ~40 ml/min) (zie 4.3 en 4.4).

Kinderen: de farmacokinetiek van rofecoxib bij kinderen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek bleek rofecoxib niet genotoxisch, mutageen of carcinogeen te zijn. In een onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten veroorzaakte rofecoxib intestinale ulcera bij doses vergelijkbaar met of iets boven de therapeutische dosis voor mensen, gebaseerd op systemische blootstelling.

Bij een blootstelling die verschillende malen hoger was dan het therapeutisch niveau bij mensen, trad bij de rat basofilie van de niertubuli op, en bij nog hogere blootstelling nierpapilnecrose. Ook bij de hond werden er bij hoge blootstellingen renale en gastro-intestinale afwijkingen gezien.

Uit onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bleek dat rofecoxib (in doses $\geq$ tweemaal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen, gebaseerd op systemische blootstelling) de fertiliteit en embryonale/foetale overleving bij de rat verminderde. Er werd een met de behandeling samenhangende vermindering in de diameter van de ductus Botalli waargenomen, een bevinding waarvan een samenhang bekend was met NSAIDs.

Bij onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bij ratten en konijnen werden bij doses tot 50 mg/kg/dag (bij ratten vertegenwoordigt dat ~29 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen op basis van systemische blootstelling) geen aanwijzingen voor ontwikkelingsstoornissen gezien (zie 4.3 en 4.6). Bij konijnen werd het metabolietenprofiel echter niet vastgesteld, waardoor de klinische relevantie van het konijnenmodel moeilijk te beoordelen is.

Gegevens uit een cross-fosteringonderzoek wezen op toxiciteit bij de jongen, waarschijnlijk door blootstelling aan melk van behandelde wijfjes (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthangom, sorbitoloplossing, natriumcitraat, citroenzuur monohydraat, aardbeiensmaak (Givaudan Roure) en gezuiverd water. Toegevoegde conserveermiddelen zijn natriummethylparaoxybenzoaat en natriumpropylparaoxybenzoaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles met kinderveilige sluiting met 150 ml suspensie. Elke verpakking bevat een maatlepel van 5 ml.

De verpakking bevat 1 of 2 flessen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Voor gebruik goed schudden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lokaal in te vullen

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lokaal in te vullen

9 DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Lokaal in te vullen

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST