

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING NAMN I MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Viox 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6	Viox 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	A-1220 Wien Österrike				
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Österrike	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	B-1180 Bruxelles Belgien				
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Flogoxxa	25 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Flogoxxa	50 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	B-1180 Bruxelles Belgien				
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxxdolor	25 mg	Tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxxdolor	50 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Meroxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Meroxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Meroxx	25 ml/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxxalt	25 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxxalt	50 mg	Tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Rofecoxib, MSD	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna				
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Rofecoxib, MSD	50 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Ceoxxa	25 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Ceoxxa	50 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna				
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxxakut	25 mg	Tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Nederländerna	Vioxxakut	50 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Frankrike				
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Meoroxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Meoroxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Meoroxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Frankrike	Meoroxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Suspension zum Einnehmen			
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Tyskland	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	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 Grekland	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	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 Grekland	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grekland				
Grekland	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 Grekland	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Grekland	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 Grekland	Peroxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	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 Grekland	Peroxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Grekland	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 Grekland	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grekland				
Grekland	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 Grekland	Peroxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxxakut	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	2003 P.C., Haarlem, Nederländerna				
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Vioxxakut	50 mg	Tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Ceoxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Nederländerna	Ceoxx	50 mg	Tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Ceoxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Ceoxx	50 mg	Tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Förenade Kungariket				
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Arofexx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italien				
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Dolcoxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Dolcoxx	50 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italien	Miraxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italien	Miraxx	50 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Dolostop	25 mg	Tablett	Oral användning
Italien	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italien	Dolostop	50 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgien	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgien	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Belgien	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Belgien	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V.	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien				
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Foldoxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Flogoxxa	25 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Flogoxxa	50 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Vioxxdolor	25 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgien	Vioxxdolor	50 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV,	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna				
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Balasys 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Balasys 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Balasys 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	2003 P.C. Haarlem Nederländerna				
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	25 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	12,5 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Nederländerna				
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	12,5 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceox	25 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceox	50 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx AC	25 mg	Tablett	Oral användning
Norge	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx AC	50 mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19	Acox	12, 5 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal				
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	Tablett	Oral användning
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	Oral suspension	Oral användning
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/ml	Oral suspension	Oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214	Ceoxx	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal				
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	Tablett	Oral användning
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	25 mg	Tablett	Oral användning
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	Coxxil	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda.	Coxxil	25 mg/ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal				
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	Tablett	Oral användning
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	Tablett	Oral användning
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	Trioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214	Trioxx	50 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - 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	Vioxx	12, 5 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
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	Vioxx	25 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
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	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
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	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Movtor 25 mg	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Movtor 50 mg	50 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Ceoxx 25 mg	25 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Ceoxx 50 mg	50 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 25 mg	25 mg	Tablett	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Spanien	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spanien	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	12,5 mg/ml	Oral suspension	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxx	25 mg/ml	Oral suspension	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceox	25 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Ceox	50 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxxakut	25 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederländerna	Vioxxakut	50mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Axxel	12,5 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Axxel	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Axxelor	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Coxxid	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Coxxid	25 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Förenade Kungariket	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Coxxid	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Ceoxx	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Ceox	50 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Movtor	25 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Movtor	50 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	25 mg/5 ml	Oral suspension	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	12, 5 mg	Tablett	Oral användning
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxx	25 mg	Tablett	Oral användning
Förenade	Merck Sharp & Dohme Limited	Vioxxacute	25 mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Kungariket	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket				
Förenade Kungariket	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Förenade Kungariket	Vioxxacute	50 mg	Tablett	Oral användning

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉN(ERNA)**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB OCH VALDECOXIB

- INLEDNING

COX-2-hämmarna: celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib och valdecoxib innehåller en relativt ny grupp substanser vars gemensamma farmakologiska aktivitet är selektiv hämning av cyclooxygenas-2. COX-2-hämmarna har förts in i medicinsk praxis för behandling av patienter med kroniska inflammatoriska degenerativa sjukdomar som reumatoid artrit och osteoartrit.

Rofecoxib och celecoxib godkändes först i EU för dessa indikationer, och därefter godkändes rofecoxib för behandling av akut smärta och smärta till följd av primär dysmenorré. Etoricoxib godkändes senare för reumatiska sjukdomar, inklusive giktartit, i vissa av EU:s medlemsstater. Valdecoxib är godkänt för de reumatiska indikationerna och primär dysmenorré. Detta godkännande gavs efter det att hänskjutandeförfarandet inletts. Parecoxib, som är en prodrug till valdecoxib, är godkänt för korttidsbehandling av postoperativ smärta, när det ges intravenöst eller intramuskulärt. Celecoxib erhöll ett godkännande i oktober 2003 på en indikation för sällsynta sjukdomar (familjär adenomatös polypos).

COX-2-hämmare har undersökts i stora kliniska studier, och en stor mängd data – toxikologiska, farmakologiska, kliniska och epidemiologiska – finns idag att tillgå. När substanserna först godkändes förelåg det ej tillräckliga data som visade en nytta vid långtidsbehandling av patienter med reumatoid artrit och osteoartrit jämfört med vanliga NSAID. Dessutom var kunskapen begränsad om tolerabiliteten vid normal användning av COX-2-hämmare, dvs. utanför kliniska studier. Detta är fallet för nästan alla nya kemiska substanser som introduceras inom bredare medicinsk praxis. Stora kliniska prövningar (VIGOR: rofecoxib kontra naproxen, CLASS: celecoxib kontra diklofenak eller ibuprofen) med höga doser har genomförts och publicerats med avseende på detta. Speciell uppmärksamhet har riktats mot gastrointestinal (GI) tolerabilitet.

I juli 2002 begärde Frankrike att CPMP skulle avge ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande COX celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas, eller återkallas, genom en förnyad utvärdering av nytta-risk-profilen för denna produktgrupp.

Vid sitt möte den 23-25 juli 2002 beslöt CPMP att inleda ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för läkemedel innehållande COX-2-hämmare (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib). De identifierade frågorna avsåg gastrointestinal och kardiovaskulär säkerhet. I oktober 2002 ställde CPMP ytterligare frågor angående allvarliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktisk reaktion och angioödem) och allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme och exfoliativ dermatit hos patienter som behandlats med COX-2-hämmare.

- EFFEKT

Effekten har visats för rofecoxib vid behandling av reumatoid artrit eller osteoartrit, akut smärta och smärta beroende på primär dysmenorré. Effekten var överlägsen den hos placebo och jämförbar med den hos icke-selektiva NSAID (diklofenak, naproxen, ibuprofen) under jämförbara kliniska förutsättningar, ekvipotent dos och varaktighet för behandlingen.

- SÄKERHET

Gastrointestinal toxicitet

Tillgängliga data indikerade att det ej visats en signifikant och stadigvarande gastrointestinal nytta med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. De kliniska data som specifikt tillhandahållits för rofecoxib var förenliga med en gastrointestinal nytta jämfört med naproxen. Gastrointestinal nytta var emellertid mindre jämförd med diklofenak.

CPMP beslöt att lägga till ett allmänt påpekande i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och 5.1 "Farmakodynamiska egenskaper" i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare, avseende patienter som löper risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID.

Det är ej känt huruvida den gastrointestinala toxicitetsprofilen för COX-2-hämmare i kombination med acetylsalicylsyra är sämre än för traditionella NSAID givna tillsammans med acetylsalicylsyra, men det finns inga evidens som antyder att den skulle vara bättre. Baserat på aktuella data för celecoxib kräver CPMP att produktinformationen skall uppdateras så att den innefattar risken för en ökad gastrointestinal toxicitet jämfört med COX-2-hämmare eller enbart acetylsalicylsyra.

Med återopande av diskussionerna, och med beaktande av utvärderingen av presenterade data för övriga COX-2-hämmare, beslöt CPMP att uppdatera avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i produktresumén avseende samtidig användning av alla COX-2-hämmare och acetylsalicylsyra.

Kardiovaskulär toxicitet

Tillgängliga prekliniska data gav upphov till oro angående kardiovaskulär (KV) säkerhet, speciellt vad gäller myokardinfarkt (MI); dock har ofta motsägelsefulla resultat erhållits. Skillnaden i trombocythämmande aktivitet mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner.

Man kan beakta att det finns en tydlig tendens mot en högre övergripande KV-risk, i synnerhet MI-risk, förknippad med användningen av rofecoxib jämfört med naproxen. I motsats till COX-1-hämmande NSAID saknar COX-2-hämmare, inklusive rofecoxib, trombocythämmande effekter i terapeutiska doser. Med hänsyn till KV-risken kan det anses att det eventuellt föreligger en smärre säkerhetsmässig nackdel med COX-2-hämmare jämfört med traditionella NSAID. Därför skall produktresumén för alla COX-2-hämmare, inklusive rofecoxib, uppdateras i avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" genom ett tillägg av en varning för patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen eller som behandlas med lågdos-ASA som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar.

Överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner

För rofecoxib har ett litet antal hudreaktioner iakttagits i kliniska studier. Spontana rapporter var inte särskilt frekventa för rofecoxib.

Dessutom har enstaka fall av allvarliga hudbiverkningar, dvs. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, rapporterats för rofecoxib. Det absoluta antalet och uppskattningar av frekvensen antyder att dessa biverkningar uppträder mycket sällan, och frekvensen verkar inte skilja sig från den för traditionella NSAID.

För att säkerställa att dessa potentiellt livshotande biverkningar uppmärksammas i klinisk praxis beslöt CPMP att ett allmänt påpekande rörande överkänslighet och allvarliga hudreaktioner skall föras in i sektion 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" i alla produktresuméer för COX-2-hämmare.

HARMONISERAD TEXT FÖR PRODUKTRESUMÉER FÖR ALLA COX-2-INHIBITORER

Med återopande av utvärderingen av tillhandahållna data för celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib och parecoxib har CPMP antagit en harmoniserad text som skall infogas i produktresuméerna för alla COX-2-hämmare som berörs av detta hänskjutningsförfarande eller av den vetenskapliga utvärderingen. Texten för celecoxib har följande ordalydelse:

Avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”

Med anledning av den ökade risken för biverkningar vid högre doser av rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Vid utebliven ökad effekt bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med rofecoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom rofecoxib inte hämmar trombocytaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för kardiovaskulär eller trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). Det bör dock noteras att samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg-dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterar i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg-dos acetylsalicylsyra. (Se 4.5 och 5.1).

På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iakttagas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och utsättande av behandling med rofecoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för symptomatisk försämring av tillståndet för dessa patienter.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom, och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för rofecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått rofecoxib (se 4.8). Behandling med rofecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Avsnitt 5.1 ”Farmakodynamiska egenskaper”

Rofecoxib är en oral selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska doseringsintervallet.

Cyklooxygenas är ansvarigt för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och funktioner i centrala nervsystemet, (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiva

funktioner). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnader angränsande till magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande effekt mellan några COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan vara kliniskt signifikant hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX-2-selektiva hämmare minskar bildningen av systemiskt prostacyclin (och därmed möjligtvis prostacyclin i endoteliet) utan att påverka tromboxan i trombocyterna. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar att ansökningar/godkännande för försäljning beviljas eller bibehålls för läkemedel som innehåller rofecoxib och som anges i bilaga I för symptomlindring vid behandling av osteoartrit, ledgångsreumatism, akut smärta beroende på primär dysmenorré, sedan bilagan ändrats i enlighet med den reviderade produktresumén i bilaga III, med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EC i dess senaste lydelse, för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib.
- Kommittén fann att inga ytterligare kontraindikationer skulle läggas till i någon av de berörda produktresuméerna.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande gastrointestinal säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående kombination med acetylsalicylsyra.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas rörande kardiovaskulär säkerhet för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib, främst angående risken för myokardinfarkt.
- Kommittén drog slutsatsen att en varning skall infogas/modifieras rörande observerade eller möjliga allvarliga hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner från läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib.
- Kommittén fann därför att nytta/risk-balansen för läkemedel innehållande celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib och valdecoxib alltför är gynnsam.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

ANMÄRKNING:

**DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN BESLUT FÖR
DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**EFTER KOMMISSIONENS BESLUT KOMMER VEDERBÖRANDE MYNDIGHETER I
MEDLEMSLÄNDERNA ATT UPPDATERA PRODUKTINFORMATIONEN SOM
ERFORDERLIGT. DÄRFÖR REPRESENTERAR DENNA PRODUKTRESUME INTE
NÖDVÄNDIGTVIS DEN NUVARANDE TEXTEN.**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 25 mg tabletter

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg eller 50 mg rofecoxib.

Beträffande hjälpämnen se 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

50 mg: Orange, rund tablett <märkt ”MSD 744” på ena sidan>.

25 mg: Gul, rund tablett <märkt ”MSD 741” på ena sidan>.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomlindring vid akuta smärttillstånd.

Symptomlindring vid smärta orsakad av primär dysmenorré

4.2 Dosering och administreringssätt

<GIVET NAMN> ges peroralt.

<GIVET NAMN> kan tas med eller utan föda.

<GIVET NAMN> bör inte användas samtidigt med andra produkter som innehåller samma aktiva substans, rofecoxib.

<GIVET NAMN> är indicerat när akuta symptom föreligger (vanligtvis ej mer än 5 dagar). Kronisk användning av <GIVET NAMN> 50 mg rekommenderas ej.

Akuta smärttillstånd

Den rekommenderade startdosen är 50 mg en gång dagligen. Efterföljande doser bör vara 25 eller 50 mg en gång dagligen. Högsta rekommenderade dagliga dos är 50 mg.

Primär dysmenorré

Den rekommenderade dosen är 25 eller 50 mg en gång dagligen. Högsta rekommenderade dagliga dos är 50 mg.

<GIVET NAMN> är sannolikt mest effektivt för patienter med milda till måttligt svåra akuta smärttillstånd. Hos patienter med svåra akuta smärttillstånd har <GIVET NAMN> visats minska opioidanvändningen. Det är dock inget substitut för opioider (se 5.1).

Äldre: Hos äldre (>65 år) bör man inleda behandlingen med den lägsta dosen (25 mg per dag). Försiktighet bör iaktas vid dosökning från 25 mg till 50 mg dagligen till äldre.

Nedsatt leverfunktion: (Se 4.3).

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med kreatininclearance 30 - 80 ml/min (se 4.4 och 5.2). <GIVET NAMN> är kontraindicerat för patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se 4.3).

Användning till barn: <GIVET NAMN> är inte indicerat för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se 6.1).

Aktivt ulcus eller gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som upplevt bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Tredje trimestern av graviditet och amning (se 4.6 och 5.3).

Nedsatt leverfunktion.

Beräknat renalt kreatininclearance <30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Svår kronisk hjärtsvikt (NYHA III-IV)..

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Med anledning av den ökade risken för biverkningar vid högre doser av rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Vid utebliven ökad effekt bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med rofecoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom rofecoxib inte hämmar trombocyttaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för kardiovaskulär eller trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). Det bör dock noteras att samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg-dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterar i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg-dos acetylsalicylsyra. (Se 4.5 och 5.1).

På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iakttagas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och utsättande av

behandling med rofecoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för symptomatisk försämring av tillståndet för dessa patienter.

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Vid nedsatt renal perfusion kan därför rofecoxib orsaka minskning i prostaglandinbildning och sekundärt, renalt blodflöde, med försämrad njurfunktion som följd. Patienter med störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkompenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Försiktighet skall iaktas vid initiering av behandling med rofecoxib hos patienter med uttalad dehydrering. Dessa patienter bör rehydreras innan behandling med rofecoxib påbörjas.

Vätskeretention, ödem och hypertension har observerats hos patienter som tagit rofecoxib. Dessa effekter synes vara dosrelaterade och ses med en högre frekvens vid kronisk användning av rofecoxib och vid högre terapeutiska doser. Antalet rapporter om hypertoni för rofecoxib har varit likvärdigt eller vid något tillfälle högre, än för andra NSAID vid jämförbara doser. Eftersom behandling med rofecoxib kan ge vätskeretention, bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med anamnes på hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt eller hypertoni och hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Behandling med rofecoxib bör initieras med lägsta rekommenderade dosen till dessa patienter (se 4.5).

Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när rofecoxib används av äldre patienter samt av patienter med njur- lever- eller hjärtdysfunktion (se 4.2 och 4.3).

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom, och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för rofecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått rofecoxib (se 4.8). Behandling med rofecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Rofecoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av rofecoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen, rekommenderas inte rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 4.6, 5.1 och 5.3).

ALAT och/eller ASAT stegringar (cirka tre gånger eller mer än den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1% av patienter behandlade med rofecoxib i kliniska studier vid artros. En patient med symptom och/eller tecken på nedsatt leverfunktion eller med onormala leverfunktionsvärden, skall utvärderas avseende onormala leverfunktionsvärden. Vid kvarstående förhöjda levervärden (tre gånger över normalgräns) skall rofecoxib utsättas.

Användning till barn: Rofecoxib har inte studerats hos barn och bör endast användas av vuxna.

<GIVET NAMN> tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hos individer som behandlas kroniskt med warfarin var tillförsel av rofecoxib 25 mg dagligen förenat med en cirka 8%-ig ökning av protrombintiden (International Normalised Ratio, INR). Ökning i INR, vilket medförde avbrott i warfarinbehandlingen och i några fall föranledde ett snabbt upphävande av antikoagulationen, har rapporterats hos patienter som tagit kliniska doser av rofecoxib samtidigt med warfarin. Det finns också enstaka rapporter om ökning av INR hos patienter som tagit rofecoxib och det antikoagulerande medlet fluindion. Patienter som behandlas med orala antikoagulantia bör därför kontrolleras noggrant med avseende på protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna när behandling med rofecoxib påbörjas eller doseringen ändras (se 4.4).

Hos patienter med mild till måttlig hypertoni gav administrering av rofecoxib 25 mg dagligen i fyra veckor tillsammans med en ACE-hämmare (10-40 mg benazepril dagligen) en ringa minskning av den antihypertensiva effekten (genomsnittlig ökning av medelartärtrycket på 2,8 mHg) jämfört med enbart ACE-hämmare. I likhet med andra preparat som hämmar cyklooxygenas kan samtidig administrering av ACE-hämmare och rofecoxib hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion resultera i ytterligare njurfunktionsförsämring, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör beaktas hos patienter som tar rofecoxib samtidigt med ACE-hämmare.

Samtidig användning av NSAID kan också reducera den antihypertensiva effekten av betablockerare och diuretika, samt andra effekter av diuretika. Data saknas angående eventuell interaktion mellan rofecoxib och betablockerare eller diuretika.

Vid steady state hade rofecoxib 50 mg en gång dagligen ingen effekt på den trombocyt-aggregationshämmande effekten av en låg dos acetylsalicylsyra. Samtidig användning av rofecoxib och högre doser av acetylsalicylsyra eller andra NSAID bör undvikas.

Samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterade i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg dos acetylsalicylsyra. (Se 5.1).

Samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och NSAID kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när rofecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av rofecoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Plasmakoncentrationen av litium kan ökas av NSAID. Efter godkännande har förhöjda plasmanivåer av litium rapporterats vid samtidig behandling med rofecoxib.

Hos patienter med reumatoid artrit som fick 7,5 – 20 mg metotrexat en gång per vecka, hade rofecoxib 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen under 7 dagar ingen signifikant effekt på metotrexatkonzentrationen mätt som AUC_{0-24h}. Rofecoxib 75 mg (3 till 6 gånger högre än den rekommenderade dosen vid artros) givet en gång dagligen i 10 dagar, ökade plasmakoncentrationen av metotrexat (AUC_(0-24h)) med 23% hos patienter med reumatoid artrit, vilka fick 7,5 till 15 mg metotrexat per vecka. Adekvat monitorering av metotrexat-relaterad toxicitet bör övervägas när rofecoxib och metotrexat ges samtidigt.

Ingen interaktion med digoxin har observerats. Patienter som löper hög risk att drabbas av digoxinförgiftning bör övervakas när rofecoxib och digoxin administreras samtidigt.

In vivo data från rofecoxib/warfarin - och rofecoxib/teofyllin interaktioner antyder att rofecoxib kan ge en svag hämning av CYP 1A2. Försiktighet bör iaktas när rofecoxib ges samtidigt med läkemedel vars metabolism primärt katalyseras av CYP 1A2 (till exempel, takrin, zileuton, olanzapin och klozapin). Rofecoxib 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen i 7 dagar ökade teofyllinkonzentrationerna i

plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) med 38-60% hos friska personer som fått en engångsdos på 300 mg teofyllin. Adekvat monitorering av teofyllins plasmakoncentration bör övervägas när rofecoxib sätts in eller när dosen ändras hos patienter som behandlas med teofyllin.

Potentialen för rofecoxib att hämma eller inducera CYP 3A4-aktivitet utvärderades i humanstudier med oralt midazolamtest och intravenöst erytromycin-andningstest. AUC för midazolam minskades med 30%, när rofecoxib gavs (25 mg dagligen i 12 dagar) beroende på en moderat induktion av den CYP 3A4 katalyserade metabolismen av midazolam. Denna reduktion beror sannolikt på en ökad första-passage metabolism via induktion av intestinalt CYP 3A4. Ingen signifikant skillnad observerades i demetyleringen av erytromycin jämfört med placebo, vilket indikerar att CYP 3A4 i levern inte induceras av rofecoxib (75 mg dagligen under 14 dagar).

Trots att rofecoxib ger en liten induktion av intestinalt CYP 3A4, förväntas inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för läkemedel, primärt metaboliserade via CYP 3A4. Dock bör försiktighet iaktas vid samtidig förskrivning av substrat för CYP 3A4.

I interaktionsstudier hade rofecoxib inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för prednison/prednisolon eller perorala antikonceptionsmedel (etynylöstradiol/noretisteron 35/1).

Baserat på *in vitro* studier förväntas inte rofecoxib hämma cytokrom P450 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1. Dock saknas *in vivo* data.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för rofecoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för rofecoxib är reduktion vilket ger *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror). I frånvaro av potenta cytokrom P450 (CYP) inducerare, är CYP-katalyserad metabolism inte den dominerande metaboliseringsvägen för rofecoxib.

Dock gav samtidig tillförsel av rofecoxib och rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, en cirka 50%-ig minskning av plasmakoncentrationerna av rofecoxib. Därför bör den högsta rekommenderade dosen för varje indikation övervägas när rofecoxib ges samtidigt med potenta inducerare av metabolism i levern.

Tillförsel av ketokonazol (en potent hämmare av CYP 3A4) påverkade inte farmakokinetiken för rofecoxib. Cimetidin och antacida hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för rofecoxib.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

I likhet med andra läkemedelssubstanser som inhiberar COX-2, rekommenderas ej rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 5.1).

I likhet med andra läkemedelssubstanser som hämmar prostaglandinsyntesen, är användning av rofecoxib kontraindicerat under graviditetens sista trimester då det kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus (se 4.3).

Användning av rofecoxib hos gravida kvinnor har inte studerats i adekvata och välkontrollerade kliniska studier och därför bör rofecoxib inte användas under graviditetens två första trimestrar, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret (se 5.3).

Amning

Det är okänt om rofecoxib utsöndras i modersmjölk. Rofecoxib utsöndras i råttmjölk. Kvinnor som använder rofecoxib bör inte amma (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel och somnolens under behandling med rofecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen för rofecoxib har utvärderats i kliniska studier inkluderande cirka 11 800 individer.

Cirka 1200 patienter har behandlats med rofecoxib i kliniska smärtstudier. Följande läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i smärtstudier där patienter behandlades med rofecoxib 50 mg eller 25 mg i 1 till 5 dagar i en incidens högre än 1% och högre än placebo: Yrsel, diarré, hidros, dyspepsi.

Cirka 9 800 patienter har behandlats med rofecoxib i kliniska studier gällande artros och reumatoid artrit. Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier (i högre incidens än placebo) hos patienter som behandlats med rofecoxib 12,5 mg eller 25 mg i upp till 6 månader alternativt efter godkännande.

[Mycket vanlig ($>1/10$), [Vanliga ($>1/100$, $<1/10$) Mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$) Sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$ inklusive enstaka fall)]

Blodet och lymfsystemet:

Vanlig: Sänkning av hematokritvärdet.

Mindre vanlig: Sänkta värden för hemoglobin, erytrocyter och leukocyter.

Mycket sällsynt: Aplastisk anemi, pancytopeni, trombocytopeni.

Immunsystemet:

Mycket sällsynt: Överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Metabolism och nutrition:

Mindre vanlig: Viktökning.

Psykiska störningar:

Mindre vanlig: Depression, minskad mental skärpa.

Mycket sällsynt: Oro, förvirring, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Yrsel, huvudvärk.

Mindre vanlig: Insomnia, somnolens, vertigo.

Mycket sällsynt: Försämrad epilepsi, parestesier, aseptisk meningit.

Ögon:

Mycket sällsynt: Dimsyn.

Öron och balansorgan:

Mindre vanlig: Tinnitus.

Hjärtat:

Sällsynt: Hjärtsvikt.

Mycket sällsynt: Palpitationer, hjärtinfarkt, lungödem.

Blodkärlet:

Vanlig: Hypertoni.

Mycket sällsynt: Cerebrovaskulära händelser, hypertensiv kris, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanlig: Dyspné.
Mycket sällsynt: Bronkospasm.

Magtarmkanalen:

Vanlig: Magont, halsbränna, epigastrisk obehagskänsla, diarré, illamående, dyspepsi.
Mindre vanlig: Bukspänning, obstipation, orala sår, kräkningar, symptom på gasbildning, sura uppstötningar.
Sällsynt: Ulcus, gastrointestinal perforation och blödning (främst hos äldre patienter), gastrit.
Mycket sällsynt: Försämring av inflammatorisk tarmsjukdom, pankreatit, kolit.

Lever och gallvägar:

Vanlig: Förhöjda värden för ALAT och ASAT.
Mindre vanlig: Förhöjda värden för alkaliska fosfataser.
Mycket sällsynt: Hepatotoxicitet inklusive hepatit med eller utan gulsot, leversvikt (se 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

Vanlig: Klåda, hudutslag
Mindre vanlig: Atopisk dermatit.
Mycket sällsynt: Håravfall, ljuskänslighetsreaktioner, urtikaria, mukokutana biverkningar och allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Muskulo-skeletala systemet och bindväven:

Mindre vanlig: Muskelkramper.

Njurar och urinvägar:

Mindre vanlig: Förhöjda levervärden och serumkreatininvärden samt proteinuri.
Mycket sällsynt: Hyperkalemi, njurinsufficiens inkluderande njursvikt vanligtvis reversibel vid utsättande av behandling (se 4.4), interstitiell nefrit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynt: Menstruella störningar.

Allmänna symptom:

Vanliga: Ödem/vätskeretention.
Mindre vanliga: Asteni/trötthet, bröstsmärta.

I kliniska studier var biverkningsprofilen jämförbar hos patienter som behandlats med rofecoxib i ett år eller längre.

Nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användande av andra NSAID och kan inte uteslutas för rofecoxib.

4.9 Överdoser

I kliniska studier med engångsdoser av rofecoxib upp till 1 000 mg och multipla doser upp till 250 mg/dag i 14 dagar sågs ingen signifikant toxicitet.

Vid eventuell överdosering vidtas gängse understödjande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat maginnehåll från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symptomatisk behandling.

Rofecoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om rofecoxib är dialyserbart med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska produkter, coxiber

ATC-kod: MO1AH02

Rofecoxib är en oral selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska doseringsintervallet.

Cyklooxygenas är ansvarigt för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och funktioner i centrala nervsystemet, (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiva funktioner). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnader angränsande till magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har inte fastställts.

Statistiskt signifikant hämning av COX-1 har inte visats hos människa vid någon dos av rofecoxib. Baserat på *in vitro* data, kan hämning av COX-1 förekomma vid kronisk administrering av rofecoxib >250 mg dagligen.

De antiinflammatoriska effekterna av rofecoxib visades i de standardiserade djurmodeller som vanligen används för att utvärdera NSAID.

Genomgående i alla kliniskt farmakologiska studier gav rofecoxib i dagliga doser om 12,5 mg och 25 mg en dosberoende hämning av COX-2 jämfört med placebo. Vid dagliga doser om 12,5 mg och 25 mg hämmades COX-2 med cirka 70% medan rofecoxib 375 mg dagligen och en engångsdos om 1 000 mg hämmade COX-2 med cirka 95%. Dosberoende hämning av COX-1 jämfört med placebo sågs ej. Rofecoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktionen.

I en stor klinisk studie (ca 8 000 patienter) på reumatoid artrit-patienter jämfördes säkerheten under lång tid för 50 mg rofecoxib en gång dagligen (två gånger den maximalt rekommenderade dosen vid kronisk användning) och 500 mg naproxen två gånger dagligen. Förekomsten av allvarliga kardiovaskulära tromboemboliska biverkningar var signifikant lägre hos patienter som fick naproxen jämfört med de patienter som behandlades med rofecoxib: 0,70 händelser per 100 patientår jämfört med 1,67 händelser per 100 patientår. Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan några COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan vara kliniskt signifikant hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX-2-selektiva hämmare minskar bildningen av systemiskt prostacyclin (och därmed möjligtvis prostacyclin i endoteliet) utan att påverka tromboxan i trombocyterna. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

I kliniska studier vid akuta smärttillstånd lindrade rofecoxib smärta efter tandkirurgi, smärta efter ortopedisk kirurgi och smärta vid primär dysmenorré. Smärtlindringen efter en engångsdos om 50 mg rofecoxib inföll inom 45 minuter och varade så länge som 24 timmar efter intag. I kliniska studier gav rofecoxib efter en initial 50 mg dos följt av 25 till 50 mg dagligen i upp till 5 dagar, effektiv smärtlindring efter ortopedisk kirurgi och vid primär dysmenorré. I en klinisk studie av smärtlindring efter ortopedisk kirurgi som utvärderade måttlig till svår smärta efter större ortopediska ingrepp (exempelvis knä eller höftledsbyte) inkluderade totalt 218 patienter, varav 20% hade svår smärta före dosering, reducerade rofecoxib signifikant användningen av opioider jämfört med placebo. Rofecoxib har inte studerats i en rent visceral smärtmodell eller i större abdominell kirurgi eller toraxkirurgi.

I en predefinierad, kombinerad analys av två 24-veckors endoskopistudier på artrospatienter var andelen patienter med endoskopiskt observerade gastroduodenala sår jämförbar mellan placebo och rofecoxib 25 mg och 50 mg dagligen vid 12 veckor. I var och en av dessa studier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre efter 12 och 24 veckor hos patienter behandlade med rofecoxib än hos patienter behandlade med ibuprofen 2 400 mg dagligen.

I ytterligare en 12-veckors endoskopistudie på artrospatienter var den kumulativa incidensen av endoskopiskt observerade gastroduodenala sår signifikant högre hos patienter behandlade med låg dos acetylsalicylsyra 81 mg samt rofecoxib 25 mg dagligen än hos patienter behandlade med enbart låg dos acetylsalicylsyra 81 mg. Incidensen var jämförbar med patienter behandlade med enbart ibuprofen 2400 mg dagligen. Hos patienter som var 65 år och äldre, gav låg dos acetylsalicylsyra en 2-faldig ökning av frekvensen endoskopiska sår jämfört med yngre patienter. Patienter som tar låg dos acetylsalicylsyra samt ibuprofen har ej studerats.

I en predefinerad kombinerad analys av åtta kliniska studier var den kombinerade kumulativa incidensen av verifierade övre gastrointestinala perforationer, ulcerationer och blödningar (PUB) signifikant lägre hos patienter behandlade med rofecoxib än med jämförda NSAID-preparat (diklofenak 50 mg tre gånger dagligen, ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen och nabumeton 1500 mg dagligen. Dessa resultat påverkades främst av erfarenhet av ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen. Vid en dosering om 50 mg var incidensen av PUB numeriskt högre jämfört med 25 mg. Risken för PUBs med rofecoxib var dock lägre än vad som sågs med de kombinerade data för NSAID som användes i dessa studier. Utsättandefrekvensen beroende på GI-biverkningar över 12 månader var lägre med rofecoxib. Incidensen av ett predefinierat antal läkemedelsrelaterade GI-biverkningar var lägre med rofecoxib under 12 månader. Denna skillnad var större under de första 6 månaderna.

En liknande minskning i incidensen av PUB sågs i en stor klinisk studie (cirka 8000 patienter) inkluderande patienter med reumatoid artrit. Patienter som behövde acetylsalicylsyra för kardiovaskulär prevention exkluderades från studien. Användning av rofecoxib 50 mg en gång dagligen (två gånger den högsta rekommenderade dosen vid kronisk användning) jämfördes med naproxen 500 mg två gånger dagligen och var förenad med en signifikant reduktion i frekvensen av gastrointestinala händelser; PUB (2,08 händelser per 100 patientår jämfört med 4,49 händelser per 100 patientår), komplicerade PUB (0,59 per 100 patientår jämfört med 1,37 per 100 patientår) samt övre eller nedre gastrointestinala blödningar (1,15 per 100 patientår jämfört med 3,04 per 100 patientår).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vid peroral tillförsel absorberas rofecoxib väl vid de rekommenderade doserna 25 och 50 mg. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är cirka 93%. Vid dosering 25 mg en gång dagligen till steady state sågs maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$ = 0,305 mikrog/ml) efter cirka två till fyra timmar ($T_{\max}$) hos fastande vuxna. Genomsnittlig area under kurvan (AUC_{24h}) var 3,87 mikrog•timmar/ml.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för rofecoxib.

Distribution

Rofecoxib är till cirka 85% bundet till humana plasmaproteiner vid koncentrationer mellan 0,05 till 25 mikrog/ml. Distributionsvolymen (V_{dss}) är cirka 100 liter (cirka 1,55 l/kg) hos människa.

Rofecoxib passerar placentan hos råtta och kanin och blod-hjärnbarriären hos råtta.

Metabolism

Rofecoxib metaboliseras i hög grad och cirka 1% av en dos återfinns i urin som oförändrat rofecoxib. Den huvudsakliga metabolismvägen är hepatisk reduktion till *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) och inte oxidation via cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Sex metaboliter har identifierats hos människa. Huvudmetaboliterna var *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) vilka stod för cirka 56% av återvunnen radioaktivitet i urinen samt 5-hydroxi-glukuronid-metaboliten som stod för ytterligare 9%. Dessa huvudmetaboliter visade antingen ingen mätbar effekt som cyklooxygenashämmare eller hade bara mycket svag aktivitet som COX-2 hämmare.

Elimination

Efter tillförsel av en oral radioaktivt märkt dos om 125 mg rofecoxib till friska individer återfanns 72% av radioaktiviteten i urin och 14% i faeces.

Elimination av rofecoxib sker nästan uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady statekoncentrationer av rofecoxib uppnås inom 4 dagar vid tillförsel av 25 mg dagligen, med ackumulationsratio på cirka 1,7; motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 17 timmar. Plasmaclearance uppskattades till cirka 120 ml/min för en 25 mg dos.

Speciella patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiken hos äldre (65 år och äldre) liknar den hos yngre. Systemexponeringen är cirka 30% högre hos äldre än hos yngre.

Kön: Farmakokinetiken för rofecoxib är jämförbar hos män och kvinnor.

Leverinsufficiens: Cirrotiska patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 5-6) hade efter intag av en 25 mg dos av rofecoxib en medel-AUC liknande den hos friska individer som fått samma dos. Patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9) hade cirka 69% högre AUC än friska individer efter samma dos. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh skala >9) (se 4.3).

Njurinsufficiens: Farmakokinetiken efter en 50 mg engångsdos av rofecoxib till patienter med terminal njursjukdom med dialysbehandling skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog försumbart till eliminationen (dialysclearance cirka 40 ml/min) (se 4.3 och 4.4).

Barn: Farmakokinetiken för rofecoxib hos barn har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har rofecoxib visats vara varken genotoxiskt, mutagent eller karcinogent.

I en studie avseende kronisk toxicitet på råttor gav rofecoxib intestinala sår vid doser jämförbara med och något över kronisk terapeutisk dos vid artros till människa baserat på systemexponeringsjämförelser. Vid exponeringsnivåer flera gånger högre än den terapeutiska nivån hos människa sågs i njure från rätta tubulär basofili och vid högre exponering renalpapillär nekros. Vid höga exponeringsnivåer sågs renala och gastrointestinala abnormaliteter även hos hund.

Reproduktionstoxikologiska studier visade att rofecoxib (vid doser <1 gång den rekommenderade dagliga dosen för människa baserat på systemexponeringsjämförelser) minskade fertiliteten och embryonal/fetal överlevnad hos råttor. Även en behandlingsrelaterad minskning i diameter av ductus arteriosus observerades. Detta fynd förknippas sedan tidigare med NSAID. Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor och kanin visade inga tecken på missbildningar vid doser upp till 50 mg/kg/dag (hos råttor motsvarande cirka 10 gånger högre systemexponering än den rekommenderade dygnsdosen för människa) (se 4.3 och 4.6). Hos kanin har dock metabolitprofilen inte fastställts, vilket medför att den kliniska relevansen av kaninstudien är svår att utvärdera.

Data från en *cross-fostering* studie visade på toxicitet hos avkomman, troligen på grund av exponering via mjölk från behandlade mödrar (se 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172) (enbart för styrkan 50 mg).

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga PVC/aluminiumblistar i förpackningar om 2 (enbart för styrkan 50 mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 eller 30 tabletter.

Ogenomskinliga PVC/aluminiumblistar (enhetsdoser) i förpackningar om 50 eller 500 tabletter.

Vit, rund HDPE burk med ett vitt icke-barnsäkert polypropylenlock innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 17823

50 mg: 17824

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2002-01-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 12,5 mg tabletter

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 12,5 mg eller 25 mg rofecoxib. Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

12,5 mg: Gräddfärgad/beige, rund, lätt kupad tablett <märkt 'MSD 74' på ena sidan och '<GIVET NAMN>' på den andra>.

25 mg: Gul, rund tablett <märkt 'MSD 110' på ena sidan och '<GIVET NAMN>' på den andra>.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

<GIVET NAMN> ges peroralt.

<GIVET NAMN> kan tas med eller utan föda.

<GIVET NAMN> bör inte användas samtidigt med andra produkter vilka innehåller samma aktiva substans, rofecoxib.

Artros

Den rekommenderade startdosen för vuxna är 12,5 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symptomlindring kan en dosökning upp till 25 mg en gång dagligen öka effekten. En daglig dos om 25 mg bör ej överskridas.

Vid doseringen 12,5 mg dagligen finns även en 12,5 mg-tablett tillgänglig.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg en gång dagligen. Hos patienter med reumatoid artrit (RA) sågs ingen signifikant ytterligare effekt vid doseringen 50 mg en gång dagligen jämfört med 25 mg en gång dagligen. Högsta rekommenderade dagliga dos är 25 mg.

Vid doseringen 25 mg dagligen finns även en 25 mg-tablett tillgänglig.

Äldre: Hos äldre (>65 år) bör man inleda behandlingen med den lägsta dosen (12,5 mg per dag). Försiktighet bör iaktas vid dosökning från 12,5 mg till 25 mg dagligen till äldre.

Leverinsufficiens: Dosjustering är ej nödvändig hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 5-6). Hos patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9 eller serum albumin 25-35 g/l) bör den lägsta rekommenderade dosen 12,5 mg en gång dagligen ej överskridas. Klinisk erfarenhet är begränsad, särskilt hos patienter med måttlig leverinsufficiens, varför försiktighet bör iaktas (se 4.4 och 5.2).

Njurinsufficiens: Ingen dosjustering krävs för artrospatienter med renalt kreatininclearance 30-80 ml/min (se 4.4 och 5.2). För närvarande finns endast begränsade data för RA patienter med renalt kreatininclearance 30-80 ml/min.

Användning till barn: <GIVET NAMN> är inte indicerat för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se 6.1).

Aktivt ulcus eller gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som upplevt bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Tredje trimestern av graviditet och amning (se 4.6 och 5.3).

Svårt nedsatt leverfunktion (serumalbumin < 25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Beräknat renalt kreatininclearance <30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Svår kronisk hjärtsvikt (NYHA III-IV).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Med anledning av den ökade risken för biverkningar vid högre doser av rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Vid utebliven ökad effekt bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med rofecoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom rofecoxib inte hämmar trombocyttaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för kardiovaskulär eller trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). Det bör dock noteras att samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg-dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterar i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg-dos acetylsalicylsyra. (Se 4.5 och 5.1).

På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iakttagas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och utsättande av

behandling med rofecoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för symptomatisk försämring av tillståndet för dessa patienter.

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Vid nedsatt renal perfusion kan därför rofecoxib orsaka minskning i prostaglandinbildning och sekundärt, renalt blodflöde, med försämrad njurfunktion som följd. Patienter med störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkompenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Försiktighet skall iaktas vid initiering av behandling med rofecoxib hos patienter med uttalad dehydrering. Dessa patienter bör rehydreras innan behandling med rofecoxib påbörjas.

Vätskeretention, ödem och hypertension har observerats hos patienter som tagit rofecoxib. Dessa effekter synes vara dosrelaterade och ses med en högre frekvens vid kronisk användning av rofecoxib och vid högre terapeutiska doser. Antalet rapporter om hypertoni för rofecoxib har varit likvärdigt eller vid något tillfälle högre, än för andra NSAID vid jämförbara doser. Eftersom behandling med rofecoxib kan ge vätskeretention, bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med anamnes på hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt eller hypertoni och hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Behandling med rofecoxib bör initieras med lägsta rekommenderade dos till dessa patienter (se 4.5).

Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när rofecoxib används av äldre patienter samt av patienter med njur- lever- eller hjärtdysfunktion.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom, och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för rofecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått rofecoxib (se 4.8). Behandling med rofecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Rofecoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av rofecoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen, rekommenderas inte rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 4.6, 5.1 och 5.3).

ALAT och/eller ASAT stegringar (cirka tre gånger eller mer över den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1% av patienter behandlade med rofecoxib i kliniska studier.

En patient med symptom och/eller tecken på nedsatt leverfunktion eller med abnorma leverfunktionsvärden, skall utvärderas avseende persisterande onormala leverfunktionsvärden. Vid kvarstående förhöjda levervärden (tre gånger över normalgräns) skall rofecoxib utsättas.

Användning till barn: Rofecoxib har inte studerats hos barn och bör endast användas av vuxna.

<GIVET NAMN> tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hos individer som behandlas kroniskt med warfarin var tillförsel av rofecoxib 25 mg dagligen förenat med en cirka 8%-ig ökning av protrombintiden (International Normalised Ratio). Ökning i INR, vilket medförde avbrott i warfarinbehandlingen och i några fall föranledde ett snabbt upphävande av antikoagulationen, har rapporterats hos patienter som tagit kliniska doser av rofecoxib samtidigt med warfarin. Det finns också enstaka rapporter om ökning av INR hos patienter som tagit rofecoxib och det antikoagulerande medlet fluindion. Patienter som behandlas med orala antikoagulantia bör därför kontrolleras noggrant med avseende på protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna när behandling med rofecoxib påbörjas eller doseringen ändras (se 4.4).

Hos patienter med mild till måttlig hypertoni gav administrering av rofecoxib 25 mg dagligen i fyra veckor tillsammans med en ACE-hämmare (10-40 mg benazepril dagligen) en ringa minskning av den antihypertensiva effekten (genomsnittlig ökning av medelartärtrycket på 2,8 mmHg) jämfört med enbart ACE-hämmare.

I likhet med andra preparat som hämmar cyklooxygenas kan samtidig administrering av ACE-hämmare och rofecoxib hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion resultera i ytterligare njurfunktionsförsämring, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör beaktas hos patienter som tar rofecoxib samtidigt med ACE-hämmare.

Samtidig användning av NSAID kan också reducera den antihypertensiva effekten av betablockerare och diuretika, samt andra effekter av diuretika. Data saknas angående eventuell interaktion mellan rofecoxib och betablockerare eller diuretika.

Vid steady state hade rofecoxib 50 mg en gång dagligen ingen effekt på den trombocyttaggregationshämmande effekten av en låg dos acetylsalicylsyra. Samtidig användning av rofecoxib och högre doser av acetylsalicylsyra eller andra NSAID bör undvikas.

Samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterade i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg dos acetylsalicylsyra. (Se 5.1).

Samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och NSAID kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när rofecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av rofecoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Plasmakoncentrationen av litium kan ökas av NSAID. Efter godkännande har förhöjda plasmanivåer av litium rapporterats vid samtidig behandling med rofecoxib.

Hos patienter med reumatoid artrit som fick 7,5 – 20 mg metotrexat en gång per vecka, hade <GIVET NAMN> 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen under 7 dagar ingen signifikant effekt på metotrexatkonzentrationen mätt som AUC_{0-24h}. Rofecoxib 75 mg (3 till 6 gånger högre än den rekommenderade dosen vid artros) givet en gång dagligen i 10 dagar, ökade plasmakoncentrationen av metotrexat (AUC_(0-24h)) med 23% hos patienter med RA, vilka fick 7,5 till 15 mg metotrexat per vecka. Adekvat monitorering av metotrexat-relaterad toxicitet bör övervägas när rofecoxib och metotrexat ges samtidigt.

Ingen interaktion med digoxin har observerats i farmakokinetiska studier. Patienter som löper hög risk att drabbas av digoxinförgiftning bör övervakas när rofecoxib och digoxin administreras samtidigt.

In vivo data för rofecoxib/warfarin- och rofecoxib/teofyllin interaktioner antyder att rofecoxib kan ge en svag hämning av CYP 1A2. Försiktighet bör iaktas när rofecoxib ges samtidigt med andra

läkemedel vars metabolism primärt katalyseras av CYP 1A2 (till exempel takrin, zileuton, olanzapin och klorzapin). Rofecoxib 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen i 7 dagar ökade teofyllinkoncentrationerna i plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) med 38-60% hos friska personer som fått en engångsdos på 300 mg teofyllin. Adekvat monitorering av teofyllins plasmakoncentration bör övervägas när rofecoxib sätts in eller när dosen ändras hos patienter som behandlas med teofyllin.

Potentialen för rofecoxib att hämma eller inducera CYP 3A4-aktivitet utvärderades i humanstudier med oralt midazolamtest och intravenöst erytromycin-andningstest. AUC för midazolam minskades med 30%, när rofecoxib gavs (25 mg dagligen i 12 dagar) beroende på en moderat induktion av den CYP 3A4 katalyserade metabolismen av midazolam. Denna reduktion beror sannolikt på en ökad första-passage metabolism via induktion av intestinalt CYP 3A4. Ingen signifikant skillnad observerades i demetyleringen av erytromycin jämfört med placebo, vilket indikerar att CYP 3A4 i levern inte induceras av rofecoxib (75 mg dagligen under 14 dagar).

Trots att rofecoxib ger en liten induktion av intestinal CYP 3A4 aktivitet, förväntas inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för läkemedel, primärt metaboliserade via CYP 3A4. Dock bör försiktighet iaktas vid samtidig förskrivning av substrat för CYP 3A4.

I interaktionsstudier hade rofecoxib inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för prednison/prednisolon eller perorala antikonceptionsmedel (etynylöstradiol/noretisteron 35/1).

Baserat på *in vitro* studier förväntas inte rofecoxib hämma cytokrom P450, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, dock saknas *in vivo* data.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för rofecoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för rofecoxib är reduktion vilket ger cis- och trans-dihydro-rofecoxib (hydroxisyror). I frånvaro av potent cytokrom P450 (CYP) inducerare, är CYP-katalyserad metabolism inte den dominerande metaboliseringsvägen för rofecoxib.

Dock gav samtidig tillförsel av rofecoxib och rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, en cirka 50%-ig minskning av plasmakoncentrationen av rofecoxib. Därför bör en dos om 25 mg rofecoxib övervägas när rofecoxib ges samtidigt med potent inducerare av metabolism i levern.

Tillförsel av ketokonazol (en potent hämmare av CYP 3A4) påverkade inte farmakokinetiken i plasma för rofecoxib. Cimetidin och antacida hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för rofecoxib.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

I likhet med andra läkemedelssubstanser som inhiberar COX-2, rekommenderas ej rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 5.1).

I likhet med andra läkemedelssubstanser som hämmar prostaglandinsyntesen, är användning av rofecoxib kontraindicerat under graviditetens sista trimester då det kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av *ductus arteriosus* (se 4.3).

Användning av rofecoxib hos gravida kvinnor har inte studerats i adekvata och välkontrollerade kliniska studier och därför bör rofecoxib inte användas under graviditetens två första trimestrar, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret (se 5.3).

Amning

Det är okänt om rofecoxib utsöndras i modersmjölk. Rofecoxib utsöndras i råttmjölk. Kvinnor som använder rofecoxib bör inte amma (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel och somnolens under behandling med rofecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Klinisk säkerhet med rofecoxib utvärderades i studier inkluderande cirka 11 600 individer, där cirka 1 000 patienter behandlades under ett år eller längre.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion eller observerades med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros eller reumatoid artrit. Patienterna behandlades med 12,5 mg eller 25 mg rofecoxib i upp till 6 månader.

[Mycket vanlig ($>1/10$) Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$) Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$ inklusive enstaka fall)].

Blodet och lymfsystemet:

Vanlig: Sänkning av hematokritvärdet.

Mindre vanlig: Sänkta värden för hemoglobin, erytrocyter och leukocyter.

Mycket sällsynt: Aplastisk anemi, pancytopeni, trombocytopeni.

Immunsystemet:

Mycket sällsynt: Överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Metabolism och nutrition:

Mindre vanlig: Viktökning.

Psykiska störningar:

Mindre vanlig: Depression, minskad mental skärpa.

Mycket sällsynt: Oro, förvirring, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Yrsel, huvudvärk.

Mindre vanlig: Insomnia, somnolens, vertigo.

Mycket sällsynt: Försämrad epilepsi, parestesier, aseptisk meningit.

Ögon:

Mycket sällsynt: Dimsyn.

Öron och balansorgan:

Mindre vanlig: Tinnitus.

Hjärtat:

Sällsynt: Hjärtsvikt.

Mycket sällsynt: Palpitationer, hjärtinfarkt, lungödem.

Blodkär:

Vanlig: Hypertoni.

Mycket sällsynt: Cerebrovaskulära händelser, hypertensiv kris, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanlig: Dyspné.

Mycket sällsynt: Bronkospasm.

Magtarmkanalen:

Vanlig: Magont, halsbränna, epigastrisk obehagskänsla, diarré, illamående, dyspepsi.

Mindre vanlig: Bukspänning, obstipation, orala sår, kräkningar, symptom på gasbildning, sura uppstötningar.

Sällsynt: Ulcus, gastrointestinal perforation och blödning (främst hos äldre patienter), gastrit.

Mycket sällsynt: Försämring av inflammatorisk tarmsjukdom kolit, pankreatit.

Lever- och gallvägar:

Vanlig: Förhöjda värden för ALAT och ASAT.

Mindre vanlig: Förhöjda värden för alkaliska fosfataser.

Mycket sällsynt: Hepatotoxicitet inklusive hepatit med eller utan gulsot, leversvikt (se 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

Vanlig: Klåda, hudutslag.

Mindre vanlig: Atopisk dermatit.

Mycket sällsynt: Håravfall, ljuskänslighetsreaktioner, urtikaria, mukokutana biverkningar och allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Muskulo-skeletala systemet och bindväven:

Mindre vanlig: Muskelkramper.

Njurar och urinvägar:

Mindre vanlig: Förhöjda levervärden och serumkreatininvärden samt proteinuri.

Mycket sällsynt: Hyperkalemi, njurinsufficiens inkluderande njursvikt vanligtvis reversibel vid utsättande av behandling (se 4.4), interstitiell nefrit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynt: Menstruella störningar.

Allmänna symptom:

Vanliga: Ödem/vätskeretention.

Mindre vanliga: Asteni/trötthet, bröstsmärta.

I kliniska studier var biverkningsprofilen jämförbar hos patienter som behandlats med rofecoxib i ett år eller längre.

Nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användande av andra NSAID och kan inte uteslutas för rofecoxib.

4.9 Överdoser

I kliniska studier med engångsdoser av rofecoxib upp till 1 000 mg och multipla doser upp till 250 mg/dag i 14 dagar sågs ingen signifikant toxicitet.

Vid eventuell överdosering vidtas gängse understödjande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat maginnehåll från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symptomatisk behandling.

Rofecoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om rofecoxib är dialyserbart med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska produkter, coxiber

ATC-kod: M01AH02

Rofecoxib är en oral selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare inom det kliniska doseringsintervallet. Cyklooxygenas är ansvarigt för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och funktioner i centrala nervsystemet (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiva funktioner). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnader angränsande till magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Statistiskt signifikant hämning av COX-1 har inte visats hos människa vid någon dos av rofecoxib. Baserat på *in-vitro* data, kan hämning av COX-1 förekomma vid kronisk administrering av rofecoxib >250 mg dagligen.

De antiinflammatoriska effekterna av rofecoxib visades i de standardiserade djurmodeller som vanligen används för att utvärdera NSAID.

Genomgående i alla kliniskt farmakologiska studier gav rofecoxib en dosberoende hämning av COX-2 jämfört med placebo. Vid dagliga doser om 12,5 mg och 25 mg hämmades COX-2 med cirka 70% medan rofecoxib 375 mg dagligen och en engångsdos om 1 000 mg hämmade COX-2 med cirka 95%. Dosberoende hämning av COX-1 jämfört med placebo sågs ej. Rofecoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktionen.

I en stor klinisk studie (ca 8 000 patienter) på reumatoid artrit-patienter jämfördes säkerheten under lång tid för 50 mg rofecoxib en gång dagligen (två gånger den maximalt rekommenderade dosen) och 500 mg naproxen två gånger dagligen. Förekomsten av allvarliga kardiovaskulära tromboemboliska biverkningar var signifikant lägre hos patienter som fick naproxen jämfört med de patienter som behandlades med rofecoxib: 0,70 händelser per 100 patientår jämfört med 1,67 händelser per 100 patientår. Skillnaden i trombocyt aggregationshämmande effekt mellan några COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan vara kliniskt signifikant hos patienter med risk för tromboemboliska händelser (se 4.4). COX-2-selektiva hämmare minskar bildningen av systemiskt prostacyclin (och därmed möjligtvis prostacyclin i endoteliet) utan att påverka tromboxan i trombocyterna. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

Rofecoxib har studerats vid symptomatisk behandling av artros. Primärt utvärderades effekten endast i höft eller knäleder, men patienterna i studiepopulationen hade även artros i interfalangealleder 33%, i tumled 21% och i ryggraden 35%. Efter en veckas behandling (första tidpunkten för effektutvärdering) gav rofecoxib en signifikant smärtreduktion hos artrospatienter. Tidpunkter tidigare än en vecka utvärderades inte. Då omedelbar effekt önskas bör hänsyn tas till T_{max} för rofecoxib (två till fyra timmar).

Rofecoxib 25 mg dagligen har studerats vid symptomatisk behandling av RA. Hos RA patienter gav rofecoxib 25 mg dagligen signifikant förbättring av sjukdomsrelaterade effektmått, inklusive utvärdering av smärta och funktion. De gynnsamma effekterna bibehölls under de 12 veckor långa placebokontrollerade perioderna. Ingen signifikant ytterligare effekt sågs vid dosen 50 mg en gång dagligen jämfört med dosen 25 mg en gång dagligen.

I en predefinierad, kombinerad analys av två 24-veckors endoskopistudier på artrospatienter var andelen patienter med endoskopiskt observerade gastroduodenala sår jämförbar mellan placebo och

rofecoxib 25 mg och 50 mg dagligen vid 12 veckor. I var och en av dessa studier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre efter 12 och 24 veckor hos patienter behandlade med rofecoxib än hos patienter behandlade med ibuprofen 2 400 mg dagligen. I ytterligare en 12-veckors endoskopistudie på artrospatienter var den kumulativa incidensen av endoskopiskt observerade gastroduodenala sår signifikant högre hos patienter behandlade med låg dos acetylsalicylsyra 81 mg samt rofecoxib 25 mg dagligen än hos patienter behandlade med enbart låg dos acetylsalicylsyra 81 mg. Incidensen var jämförbar med patienter behandlade med enbart ibuprofen 2400 mg dagligen. Hos patienter som var 65 år och äldre, gav låg dos acetylsalicylsyra en 2-faldig ökning av frekvensen endoskopiska sår jämfört med yngre patienter. Patienter som tar låg dos acetylsalicylsyra samt ibuprofen har ej studerats.

I en 12-veckors endoskopistudie på RA-patienter, dubbelblind aktivt kontrollerad mot placebo, var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre under 12 veckor hos patienter behandlade med rofecoxib 50 mg dagligen (två gånger den högsta rekommenderade dosen) än hos patienter behandlade med naproxen 500 mg två gånger dagligen.

I en predefinierad kombinerad analys av åtta kliniska studier var den kumulativa incidensen av verifierade övre gastrointestinala perforationer, ulcerationer och blödningar (PUB) signifikant lägre hos patienter behandlade med rofecoxib än med jämförda NSAID-preparat (diklofenak 50 mg tre gånger dagligen, ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen och nabumeton 1500 mg dagligen). Dessa resultat påverkades främst av erfarenhet av ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen. Vid en dosering om 50 mg var incidensen av PUB numeriskt högre jämfört med 25 mg. Risken för PUBs med rofecoxib var dock lägre än vad som sågs med de kombinerade data för NSAID som användes i dessa studier. Utsättandefrekvensen beroende på GI-biverkningar över 12 månader var lägre med rofecoxib. Incidensen av ett predefinierat antal läkemedelsrelaterade GI-biverkningar var lägre med rofecoxib under 12 månader. Denna skillnad var större under de första 6 månaderna.

En liknande minskning i incidensen av PUB sågs i en stor klinisk studie (cirka 8000 patienter) inkluderande patienter med reumatoid artrit. Patienter som behövde acetylsalicylsyra för kardiovaskulär prevention exkluderades från studien. Användning av rofecoxib 50 mg en gång dagligen (två gånger den högsta rekommenderade dosen) jämfördes med naproxen 500 mg två gånger dagligen och var förenad med en signifikant reduktion i frekvensen av gastrointestinala händelser; PUB (2,08 händelser per 100 patientår jämfört med 4,49 händelser per 100 patientår), komplicerade PUB (0,59 per 100 patientår jämfört med 1,37 per 100 patientår) samt övre eller nedre gastrointestinala blödningar (1,15 per 100 patientår jämfört med 3,04 per 100 patientår).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vid peroral tillförsel absorberas rofecoxib väl vid de rekommenderade doserna 12,5 och 25 mg. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är cirka 93%. Vid dosering 25 mg en gång dagligen till steady state sågs maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$ = 0,305 mikrog/ml) efter cirka två till fyra timmar ($T_{\max}$) hos fastande vuxna. Genomsnittlig area under kurvan (AUC_{24h}) var 3,87 mikrog x timmar/ml. <GIVET NAMN> tabletter och <GIVET NAMN> oral suspension är bioekvivalenta.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för rofecoxib.

Distribution

Rofecoxib är till cirka 85% bundet till humana plasmaproteiner vid koncentrationer mellan 0,05 till 25 mikrog/ml. Distributionsvolymen (V_{dss}) är cirka 100 liter (cirka 1,55 l/kg) hos människa.

Rofecoxib passerar placentan hos råtta och kanin och blod-hjärnbarriären hos råtta.

Metabolism

Rofecoxib metaboliseras i hög grad och cirka 1% av en dos återfinns i urin som oförändrat rofecoxib. Den huvudsakliga metabolismvägen är hepatisk reduktion till *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) och inte oxidation via cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Sex metaboliter har identifierats hos människa. Huvudmetaboliterna var *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) vilka stod för cirka 56% av återvunnen radioaktivitet i urinen samt 5-hydroxi-glukuronid-metaboliten som stod för ytterligare 9%. Dessa huvudmetaboliter visade antingen ingen mätbar effekt som cyklooxygenashämmare eller hade bara mycket svag aktivitet som COX-2 hämmare.

Elimination

Efter tillförsel av en oral radioaktivt märkt dos om 125 mg rofecoxib till friska individer återfanns 72% av radioaktiviteten i urin och 14% i faeces.

Elimination av rofecoxib sker nästan uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady statekoncentrationer av rofecoxib uppnås inom 4 dagar vid tillförsel av 25 mg dagligen, med ackumulationsratio på cirka 1,7; motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 17 timmar. Plasmaclearance uppskattades till cirka 120 ml/min för en 25 mg dos.

Speciella patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiken hos äldre (65 år och äldre) liknar den hos yngre. Systemexponeringen är cirka 30% högre hos äldre än hos yngre (se 4.2).

Kön: Farmakokinetiken för rofecoxib är jämförbar hos män och kvinnor.

Leverinsufficiens: Cirrhotiska patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 5-6) hade efter intag av en 25 mg dos av rofecoxib en medel-AUC liknande den hos friska individer som fått samma dos. Patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9) som fått 12,5 mg dagligen under 10 dagar hade cirka 55% högre AUC än friska individer efter samma dos. Hos patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9 eller serum albumin 25-35 g/l) bör den dagliga maxdosen av rofecoxib vara 12,5 mg. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh-skala >9 eller serum albumin <25 g/l) (se 4.2 och 4.3).

Njurinsufficiens: Farmakokinetiken efter en 50 mg engångsdos av rofecoxib till patienter med terminal njursjukdom med dialysbehandling skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog försumbart till eliminationen (dialysclearance cirka 40 ml/min) (se 4.3 och 4.4).

Barn: Farmakokinetiken för rofecoxib hos barn har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har rofecoxib visats vara varken genotoxiskt, mutagent eller karcinogent. I en studie avseende kronisk toxicitet på råttor gav rofecoxib intestinala sår vid doser jämförbara med och något över terapeutisk dos till människa baserat på systemexponerings-jämförelser. Vid exponeringsnivåer flera gånger högre än den terapeutiska nivån hos människa sågs i njure från råttor tubulär basofili, och vid högre exponering renalpapillär nekros. Vid höga exponeringsnivåer sågs renala och gastrointestinala abnormaliteter även hos hund.

Reproduktionstoxikologiska studier visade att rofecoxib (vid doser ≥ 2 gånger den rekommenderade dagliga dosen för människa baserat på systemexponerings-jämförelser) minskade fertiliteten och embryonal/fetal överlevnad hos råttor. Även en behandlingsrelaterad minskning i diameter av ductus arteriosus observerades. Detta fynd förknippas sedan tidigare med NSAID.

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor och kanin visade inga tecken på missbildningar vid doser upp till 50 mg/kg/dag (hos råttor motsvarande cirka 29 gånger högre systemexponering än den

rekommenderade dygnsdosen för människa) (se 4.3 och 4.6). Hos kanin har dock metabolitprofilen inte fastställts, vilket medför att den kliniska relevansen av kaninstudien är svår att utvärdera.

Data från en *cross-fostering* studie visade på toxicitet hos avkomman, troligen på grund av exponering via mjölk från behandlade mödrar (se 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, cellulosa mikrokristallin, hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och gul järnoxid (E172).

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga PVC/aluminiumblister i förpackningar om 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 eller 98 tabletter.

Ogenomskinliga PVC/aluminiumblister (enhetsdoser) i förpackningar om 50 eller 500 tabletter.

Vit, rund HDPE burk med ett vitt icke-barnsäkert polypropylenlock innehållande 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Ej relevant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Holland

Svensk representant:
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125, 192 07 Sollentuna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg tabletter: 15653

25 mg tabletter: 15654

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-10-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDELETS NAMN

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 12,5 mg/5 ml oral suspension

<GIVET NAMN (se Annex 1)> 25 mg/5 ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

12, 5 mg/5 ml oral suspension

Varje 5 ml av den orala suspensionen innehåller 12,5 mg rofecoxib.

25 mg/5 ml oral suspension

Varje 5 ml av den orala suspensionen innehåller 25 mg rofecoxib.

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

<GIVET NAMN> finns tillgängligt som en ogenomskinlig, vit till svagt gul suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

<GIVET NAMN> ges peroralt.

<GIVET NAMN> kan tas med eller utan föda.

<GIVET NAMN> bör inte användas samtidigt med andra produkter vilka innehåller samma aktiva substans, rofecoxib.

Artros

Den rekommenderade startdosen för vuxna är 12,5 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter med otillräcklig symptomlindring kan en dosökning upp till 25 mg en gång dagligen öka effekten. En daglig dos om 25 mg bör ej överskridas.

Vid doseringen 12,5 mg dagligen finns även en 12,5 mg/5 ml oral suspension tillgänglig.

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg en gång dagligen. Hos patienter med reumatoid artrit (RA) sågs ingen signifikant ytterligare effekt vid doseringen 50 mg en gång dagligen jämfört med 25 mg en gång dagligen. Högsta rekommenderade dagliga dos är 25 mg.

Vid doseringen 25 mg dagligen finns även en 25 mg/5 ml oral suspension tillgänglig.

Äldre: Hos äldre (>65 år) bör man inleda behandlingen med den lägsta dosen (12,5 mg per dag).

Försiktighet bör iakttas vid dosökning från 12,5 mg till 25 mg dagligen till äldre.

Leverinsufficiens: Dosjustering är ej nödvändig hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 5-6). Hos patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9 eller serum albumin 25-35 g/l) bör den lägsta rekommenderade dosen 12,5 mg en gång dagligen ej överskridas. Klinisk erfarenhet är begränsad, särskilt hos patienter med måttlig leverinsufficiens, varför försiktighet bör iaktas (se 4.4 och 5.2).

Njurinsufficiens: Ingen dosjustering krävs för artrospatienter med kreatininclearance 30-80 ml/min (se 4.4 och 5.2). För närvarande finns endast begränsade data för RA patienter med renalt kreatininclearance 30-80 ml/min.

Användning till barn: <GIVET NAMN> är inte indicerat för användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tidigare överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se 6.1).

Aktivt ulcus eller gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som upplevt bronkospasm, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID inklusive COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare.

Tredje trimestern av graviditet och amning (se 4.6 och 5.3).

Svårt nedsatt leverfunktion (serum albumin < 25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Beräknat renalt kreatininclearance <30 ml/min.

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Svår kronisk hjärtsvikt (NYHA III-IV).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Med anledning av den ökade risken för biverkningar vid högre doser av rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Vid utebliven ökad effekt bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se 4.2).

Övre gastrointestinala komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar (PUBs)), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med rofecoxib.

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar ökar när rofecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Selektiva COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar eftersom de saknar effekt på trombocytfunktionen. Eftersom rofecoxib inte hämmar trombocyttaggregation bör inte trombocythämmande terapi (t ex acetylsalicylsyra) avbrytas. Vid behov bör sådan behandling övervägas till patienter med risk för eller med kardiovaskulär eller trombotisk händelse (hjärtinfarkt, angina, ischemisk hjärtsjukdom, aterosklerotisk hjärtsjukdom, CVA, cerebral ischemi, koronar by-pass-kirurgi eller perifer kärlkirurgi i anamnesen). Det bör dock noteras att samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg-dos acetylsalicylsyra

(81 mg) resulterar i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg-dos acetylsalicylsyra. (Se 4.5 och 5.1).

På grund av den farmakodynamiska profilen hos selektiva COX-2-hämmare bör försiktighet iakttas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen. Lämpliga åtgärder bör vidtas och utsättande av behandling med rofecoxib bör övervägas om det finns kliniska belägg för symptomatisk försämring av tillståndet för dessa patienter.

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Vid nedsatt renal perfusion kan därför rofecoxib orsaka minskning i prostaglandin-bildning och sekundärt, renalt blodflöde, med försämrad njurfunktion som följd. Patienter med störst risk för detta är de med tidigare signifikant försämrad njurfunktion, inkompenenserad hjärtsvikt eller cirros. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas.

Försiktighet skall iakttas vid initiering av behandling med rofecoxib hos patienter med uttalad dehydrering. Dessa patienter bör rehydreras innan behandling med rofecoxib påbörjas.

Vätskeretention, ödem och hypertension har observerats hos patienter som tagit rofecoxib. Dessa effekter synes vara dosrelaterade och ses med en högre frekvens vid kronisk användning av rofecoxib och vid högre terapeutiska doser. Antalet rapporter om hypertoni för rofecoxib har varit likvärdigt eller vid något tillfälle högre, än för andra NSAID vid jämförbara doser. Eftersom behandling med rofecoxib kan ge vätskeretention, bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med anamnes på hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt eller hypertoni och hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Behandling med rofecoxib bör initieras med lägsta rekommenderade dos till dessa patienter (se 4.5).

Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när rofecoxib används av äldre patienter samt av patienter med njur- lever- eller hjärtdysfunktion.

Allvarliga hudreaktioner, inklusive exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom, och toxisk epidermal nekrolis har rapporterats i samband med användning av NSAID inklusive andra COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare och kan ej uteslutas för rofecoxib (se 4.8). Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, angioödem) har rapporterats hos patienter som fått rofecoxib (se 4.8). Behandling med rofecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Rofecoxib kan maskera feber och andra tecken på inflammation.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av rofecoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se 4.5).

I likhet med andra läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen, rekommenderas inte rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 4.6, 5.1 och 5.3).

ALAT och/eller ASAT stegringar (cirka tre gånger eller mer över den övre normalgränsen) har rapporterats hos cirka 1% av patienter behandlade med rofecoxib i kliniska studier.

En patient med symptom och/eller tecken på nedsatt leverfunktion eller med abnorma leverfunktionsvärden, skall utvärderas avseende persisterande onormala leverfunktionsvärden. Vid kvarstående förhöjda levervärden (tre gånger över normalgräns) skall rofecoxib utsättas.

Användning till barn: Rofecoxib har inte studerats hos barn och bör endast användas av vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Hos individer som behandlas kroniskt med warfarin var tillförsel av rofecoxib 25 mg dagligen förenat med en cirka 8%-ig ökning av protrombintiden (International Normalised Ratio). Ökning i INR, vilket medförde avbrott i warfarinbehandlingen och i några fall föranledde ett snabbt upphävande av antikoagulationen, har rapporterats hos patienter som tagit kliniska doser av rofecoxib samtidigt med warfarin. Det finns också enstaka rapporter om ökning av INR hos patienter som tagit rofecoxib och det antikoagulerande medlet fluindion. Patienter som behandlas med orala antikoagulantia bör därför kontrolleras noggrant med avseende på protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna när behandling med rofecoxib påbörjas eller doseringen ändras (se 4.4).

Hos patienter med mild till måttlig hypertoni gav administrering av rofecoxib 25 mg dagligen i fyra veckor tillsammans med en ACE-hämmare (10-40 mg benazepril dagligen) en ringa minskning av den antihypertensiva effekten (genomsnittlig ökning av medelartärtrycket på 2,8 mmHg) jämfört med enbart ACE-hämmare.

I likhet med andra preparat som hämmar cyklooxygenas kan samtidig administrering av ACE-hämmare och rofecoxib hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion resultera i ytterligare njurfunktionsförsämring, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör beaktas hos patienter som tar rofecoxib samtidigt med ACE-hämmare.

Samtidig användning av NSAID kan också reducera den antihypertensiva effekten av betablockerare och diuretika, samt andra effekter av diuretika. Data saknas angående eventuell interaktion mellan rofecoxib och betablockerare eller diuretika.

Vid steady state hade rofecoxib 50 mg en gång dagligen ingen effekt på den trombocyt-aggregationshämmande effekten av en låg dos acetylsalicylsyra. Samtidig användning av rofecoxib och högre doser av acetylsalicylsyra eller andra NSAID bör undvikas.

Samtidig användning av rofecoxib 25 mg och låg dos acetylsalicylsyra (81 mg) resulterade i en ökad frekvens endoskopiska ulcerationer jämfört med enbart låg dos acetylsalicylsyra. (Se 5.1).

Samtidig administrering med ciklosporin eller takrolimus och NSAID kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när rofecoxib och något av dessa läkemedel kombineras.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av rofecoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Plasmakoncentrationen av litium kan ökas av NSAID. Efter godkännande har förhöjda plasmanivåer av litium rapporterats vid samtidig behandling med rofecoxib.

Hos patienter med reumatoid artrit som fick 7,5 – 20 mg metotrexat en gång per vecka, hade <GIVET NAMN> 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen under 7 dagar ingen signifikant effekt på metotrexatkonzentrationen mätt som AUC_{0-24h}. Rofecoxib 75 mg (3 till 6 gånger högre än den rekommenderade dosen vid artros) givet en gång dagligen i 10 dagar, ökade plasmakoncentrationen av metotrexat (AUC_(0-24h)) med 23% hos patienter med RA, vilka fick 7,5 till 15 mg metotrexat per vecka. Adekvat monitorering av metotrexat-relaterad toxicitet bör övervägas när rofecoxib och metotrexat ges samtidigt.

Ingen interaktion med digoxin har observerats i farmakokinetiska studier. Patienter som löper hög risk att drabbas av digoxinförgiftning bör övervakas när rofecoxib och digoxin administreras samtidigt.

In vivo data för rofecoxib/warfarin- och rofecoxib/teofyllin interaktioner antyder att rofecoxib kan ge en svag hämning av CYP 1A2. Försiktighet bör iaktas när rofecoxib ges samtidigt med andra läkemedel vars metabolism primärt katalyseras av CYP 1A2 (till exempel takrin, zileuton, olanzapin

och klorzapin). Rofecoxib 12,5, 25 och 50 mg givet en gång dagligen i 7 dagar ökade teofyllinkoncentrationerna i plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) med 38-60% hos friska personer som fått en engångsdos på 300 mg teofyllin. Adekvat monitorering av teofyllins plasmakoncentration bör övervägas när rofecoxib sätts in eller när dosen ändras hos patienter som behandlas med teofyllin.

Potentialen för rofecoxib att hämma eller inducera CYP 3A4-aktivitet utvärderades i humanstudier med oralt midazolamtest och intravenöst erytromycin-andningstest. AUC för midazolam minskades med 30%, när rofecoxib gavs (25 mg dagligen i 12 dagar) beroende på en moderat induktion av den CYP 3A4 katalyserade metabolismen av midazolam. Denna reduktion beror sannolikt på en ökad första-passage metabolism via induktion av intestinalt CYP 3A4. Ingen signifikant skillnad observerades i demetyleringen av erytromycin jämfört med placebo, vilket indikerar att CYP 3A4 i levern inte induceras av rofecoxib (75 mg dagligen under 14 dagar).

Trots att rofecoxib ger en liten induktion av intestinal CYP 3A4 aktivitet, förväntas inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för läkemedel, primärt metaboliserade via CYP 3A4. Dock bör försiktighet iaktas vid samtidig förskrivning av substrat för CYP 3A4.

I interaktionsstudier hade rofecoxib inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för prednison/prednisolon eller perorala antikonceptionsmedel (etinylostradiol/noretisteron 35/1).

Baserat på *in vitro* studier förväntas inte rofecoxib hämma cytokrom P450, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, dock saknas *in vivo* data.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för rofecoxib

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för rofecoxib är reduktion vilket ger *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror). I frånvaro av potenta cytokrom P450 (CYP) inducerare, är CYP-katalyserad metabolism inte den dominerande metaboliseringsvägen för rofecoxib.

Dock gav samtidig tillförsel av rofecoxib och rifampicin, en potent inducerare av CYP-enzym, en cirka 50%-ig minskning av plasmakoncentrationen av rofecoxib. Därför bör en dos om 25 mg rofecoxib övervägas när rofecoxib ges samtidigt med potenta inducerare av metabolism i levern.

Tillförsel av ketokonazol (en potent hämmare av CYP 3A4) påverkade inte farmakokinetiken i plasma för rofecoxib. Cimetidin och antacida hade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för rofecoxib.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

I likhet med andra läkemedelssubstanser som inhiberar COX-2, rekommenderas ej rofecoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se 5.1).

I likhet med andra läkemedelssubstanser som hämmar prostaglandinsyntesen, är användning av rofecoxib kontraindicerat under graviditetens sista trimester då det kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av *ductus arteriosus* (se 4.3).

Användning av rofecoxib hos gravida kvinnor har inte studerats i adekvata och välkontrollerade kliniska studier och därför bör rofecoxib inte användas under graviditetens två första trimestrar, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret (se 5.3).

Amning

Det är okänt om rofecoxib utsöndras i modersmjölk. Rofecoxib utsöndras i råttmjölk. Kvinnor som använder rofecoxib bör inte amma (se 4.3 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel och somnolens under behandling med rofecoxib bör avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Klinisk säkerhet med rofecoxib utvärderades i studier inkluderande cirka 11 600 individer, där cirka 1 000 patienter behandlades under ett år eller längre.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktion eller observerades med en högre incidens än placebo i kliniska prövningar med patienter med artros eller reumatoid artrit. Patienterna behandlades med 12,5 mg eller 25 mg rofecoxib i upp till 6 månader.

[Mycket vanlig ($>1/10$) Vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$) Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) Mycket sällsynt ($<1/10\ 000$ inklusive enstaka fall)].

Blodet och lymfsystemet:

Vanlig: Sänkning av hematokritvärdet.

Mindre vanlig: Sänkta värden för hemoglobin, erytrocyter och leukocyter.

Mycket sällsynt: Aplastisk anemi, pancytopeni, trombocytopeni.

Immunsystemet:

Mycket sällsynt: Överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Metabolism och nutrition:

Mindre vanlig: Viktökning.

Psyksiska störningar:

Mindre vanlig: Depression, minskad mental skärpa.

Mycket sällsynt: Oro, förvirring, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: Yrsel, huvudvärk.

Mindre vanlig: Insomnia, somnolens, vertigo.

Mycket sällsynt: Försämrad epilepsi, parestesier, aseptisk meningit.

Ögon:

Mycket sällsynt: Dimsyn.

Öron och balansorgan:

Mindre vanlig: Tinnitus.

Hjärtat:

Sällsynt: Hjärtsvikt

Mycket sällsynt: Palpitationer, hjärtinfarkt, lungödem,

Blodkär:

Vanlig: Hypertoni.

Mycket sällsynt: Cerebrovaskulära händelser, hypertensiv kris, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanlig: Dyspné.

Mycket sällsynt: Bronkospasm.

Magtarmkanalen:

Vanlig: Magont, halsbränna, epigastrisk obehagskänsla, diarré, illamående, dyspepsi.

Mindre vanlig: Bukspänning, obstipation, orala sår, kräkningar, symptom på gasbildning, sura uppstötningar.

Sällsynt: Ulcus, gastrointestinal perforation och blödning (främst hos äldre patienter), gastrit.

Mycket sällsynt: Försämring av inflammatorisk tarmsjukdom, kolit, pankreatit.

Lever- och gallvägar:

Vanlig: Förhöjda värden för ALAT och ASAT.

Mindre vanlig: Förhöjda värden för alkaliska fosfataser.

Mycket sällsynt: Hepatotoxicitet inklusive hepatit med eller utan gulsot, leversvikt (se 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

Vanlig: Klåda, hudutslag.

Mindre vanlig: Atopisk dermatit.

Mycket sällsynt: Håravfall, ljuskänslighetsreaktioner, urtikaria, mukokutana biverkningar och allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Muskulo-skeletala systemet och bindväven:

Mindre vanlig: Muskelkramper.

Njurar och urinvägar:

Mindre vanlig: Förhöjda levervärden och serumkreatininvärden samt proteinuri.

Mycket sällsynt: Hyperkalemi, njurinsufficiens inkluderande njursvikt vanligtvis reversibel vid utsättande av behandling (se 4.4), interstitiell nefrit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynt: Menstruella störningar.

Allmänna symptom:

Vanliga: Ödem/vätskeretention.

Mindre vanliga: Asteni/trötthet, bröstsmärta.

I kliniska studier var biverkningsprofilen jämförbar hos patienter som behandlats med rofecoxib i ett år eller längre.

Nefrotiskt syndrom har rapporterats i samband med användande av andra NSAID och kan inte uteslutas för rofecoxib.

4.9 Överdoser

I kliniska studier med engångsdoser av rofecoxib upp till 1 000 mg och multipla doser upp till 250 mg/dag i 14 dagar sågs ingen signifikant toxicitet.

Vid eventuell överdosering vidtas gängse understödjande åtgärder, exempelvis att avlägsna icke absorberat maginnehåll från det gastrointestinala systemet, vidta klinisk övervakning samt, om nödvändigt, inleda symptomatisk behandling.

Rofecoxib är inte dialyserbart via hemodialys. Det är okänt om rofecoxib är dialyserbart med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska och antireumatiska produkter, coxiber

ATC-kod: M01AH02

Rofecoxib är en oral selektiv hämmare av cyklooxygenas-2 (COX-2) inom det kliniska doseringsintervallet.

Cyklooxygenas är ansvarigt för bildningen av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och funktioner i centrala nervsystemet (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiva funktioner). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnader angränsande till magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har ej fastställts.

Statistiskt signifikant hämning av COX-1 har inte visats hos människa vid någon dos av rofecoxib. Baserat på *in-vitro* data, kan hämning av COX-1 förekomma vid kronisk administrering av rofecoxib >250 mg dagligen.

De antiinflammatoriska effekterna av rofecoxib visades i de standardiserade djurmodeller som vanligen används för att utvärdera NSAID.

Genomgående i alla kliniskt farmakologiska studier gav rofecoxib en dosberoende hämning av COX-2 jämfört med placebo. Vid dagliga doser om 12,5 mg och 25 mg hämmades COX-2 med cirka 70% medan rofecoxib 375 mg dagligen och en engångsdos om 1 000 mg hämmade COX-2 med cirka 95%. Dosberoende hämning av COX-1 jämfört med placebo sågs ej. Rofecoxib hämmade inte gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktionen.

I en stor klinisk studie (ca 8 000 patienter) på reumatoid artrit-patienter jämfördes säkerheten under lång tid för 50 mg rofecoxib en gång dagligen (två gånger den maximalt rekommenderade dosen) och 500 mg naproxen två gånger dagligen. Förekomsten av allvarliga kardiovaskulära tromboemboliska biverkningar var signifikant lägre hos patienter som fick naproxen jämfört med de patienter som behandlades med rofecoxib: 0,70 händelser per 100 patientår jämfört med 1,67 händelser per 100 patientår. Skillnaden i trombocyttaggregationshämmande effekt mellan några COX-1-hämmande NSAID och COX-2-selektiva hämmare kan vara kliniskt signifikant hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX-2-selektiva hämmare minskar bildningen av systemiskt prostacyclin (och därmed möjligtvis prostacyclin i endoteliet) utan att påverka tromboxan i trombocyterna. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

Rofecoxib har studerats vid symptomatisk behandling av artros. Primärt utvärderades effekten endast i höft eller knäleder, men patienterna i studiepopulationen hade även artros i interfalangealleder 33%, i tumled 21% och i ryggraden 35%. Efter en veckas behandling (första tidpunkten för effektutvärdering) gav rofecoxib en signifikant smärtreduktion hos artrospatienter. Tidpunkter tidigare än en vecka utvärderades inte. Då omedelbar effekt önskas bör hänsyn tas till T_{max} för rofecoxib (två till fyra timmar).

Rofecoxib 25 mg dagligen har studerats vid symptomatisk behandling av RA. Hos RA patienter gav rofecoxib 25 mg dagligen signifikant förbättring av sjukdomsrelaterade effektmått, inklusive utvärdering av smärta och funktion. De gynnsamma effekterna bibehölls under de 12 veckor långa placebokontrollerade perioderna. Ingen signifikant ytterligare effekt sågs vid dosen 50 mg en gång dagligen jämfört med dosen 25 mg en gång dagligen.

I en predefinierad, kombinerad analys av två 24-veckors endoskopistudier på artrospatienter var andelen patienter med endoskopiskt observerade gastroduodenala sår jämförbar mellan placebo och

rofecoxib 25 mg och 50 mg dagligen vid 12 veckor. I var och en av dessa studier var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre efter 12 och 24 veckor hos patienter behandlade med rofecoxib än hos patienter behandlade med ibuprofen 2 400 mg dagligen. I ytterligare en 12-veckors endoskopistudie på artrospatienter var den kumulativa incidensen av endoskopiskt observerade gastroduodenala sår signifikant högre hos patienter behandlade med låg dos acetylsalicylsyra 81 mg samt rofecoxib 25 mg dagligen än hos patienter behandlade med enbart låg dos acetylsalicylsyra 81 mg. Incidensen var jämförbar med patienter behandlade med enbart ibuprofen 2400 mg dagligen. Hos patienter som var 65 år och äldre, gav låg dos acetylsalicylsyra en 2-faldig ökning av frekvensen endoskopiska sår jämfört med yngre patienter. Patienter som tar låg dos acetylsalicylsyra samt ibuprofen har ej studerats.

I en 12-veckors endoskopistudie på RA-patienter, dubbelblind aktivt kontrollerad mot placebo, var den kumulativa incidensen av gastroduodenala sår signifikant lägre under 12 veckor hos patienter behandlade med rofecoxib 50 mg dagligen (två gånger den högsta rekommenderade dosen) än hos patienter behandlade med naproxen 500 mg två gånger dagligen.

I en predefinierad kombinerad analys av åtta kliniska studier var den kumulativa incidensen av verifierade övre gastrointestinala perforationer, ulcerationer och blödningar (PUB) signifikant lägre hos patienter behandlade med rofecoxib än med jämförda NSAID-preparat (diklofenak 50 mg tre gånger dagligen, ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen och nabumeton 1500 mg dagligen). Dessa resultat påverkades främst av erfarenhet av ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen. Vid en dosering om 50 mg var incidensen av PUB numeriskt högre jämfört med 25 mg. Risken för PUBs med rofecoxib var dock lägre än vad som sågs med de kombinerade data för NSAID som användes i dessa studier. Utsättandefrekvensen beroende på GI-biverkningar över 12 månader var lägre med rofecoxib. Incidensen av ett predefinierat antal läkemedelsrelaterade GI-biverkningar var lägre med rofecoxib under 12 månader. Denna skillnad var större under de första 6 månaderna.

En liknande minskning i incidensen av PUB sågs i en stor klinisk studie (cirka 8000 patienter) inkluderande patienter med reumatoid artrit. Patienter som behövde acetylsalicylsyra för kardiovaskulär prevention exkluderades från studien. Användning av rofecoxib 50 mg en gång dagligen (två gånger den högsta rekommenderade dosen) jämfördes med naproxen 500 mg två gånger dagligen och var förenad med en signifikant reduktion i frekvensen av gastrointestinala händelser; PUB (2,08 händelser per 100 patientår jämfört med 4,49 händelser per 100 patientår), komplicerade PUB (0,59 per 100 patientår jämfört med 1,37 per 100 patientår) samt övre eller nedre gastrointestinala blödningar (1,15 per 100 patientår jämfört med 3,04 per 100 patientår).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vid peroral tillförsel absorberas rofecoxib väl vid de rekommenderade doserna 12,5 och 25 mg. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är cirka 93%. Vid dosering 25 mg en gång dagligen till steady state sågs maximal plasmakonzentration ($C_{\max}$ = 0,305 mikrog/ml) efter cirka två till fyra timmar ($T_{\max}$) hos fastande vuxna. Genomsnittlig area under kurvan (AUC_{24h}) var 3,87 mikrog x timmar/ml. <GIVET NAMN> tabletter och <GIVET NAMN> oral suspension är bioekvivalenta.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för rofecoxib.

Distribution

Rofecoxib är till cirka 85% bundet till humana plasmaproteiner vid koncentrationer mellan 0,05 till 25 mikrog/ml. Distributionsvolymen (V_{dss}) är cirka 100 liter (cirka 1,55 l/kg) hos människa.

Rofecoxib passerar placentan hos råtta och kanin och blod-hjärnbarriären hos råtta.

Metabolism

Rofecoxib metaboliseras i hög grad och cirka 1% av en dos återfinns i urin som oförändrat rofecoxib. Den huvudsakliga metabolismvägen är hepatisk reduktion till *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxisyror) och inte oxidation via cytokrom P450 (CYP) enzymer.

Sex metaboliter har identifierats hos människa. Huvudmetaboliterna var *cis*- och *trans*-dihydro-rofecoxib (hydroxysyror) vilka stod för cirka 56% av återvunnen radioaktivitet i urinen samt 5-hydroxi-glukuronid-metaboliten som stod för ytterligare 9%. Dessa huvudmetaboliter visade antingen ingen mätbar effekt som cyklooxygenashämmare eller hade bara mycket svag aktivitet som COX-2 hämmare.

Elimination

Efter tillförsel av en oral radioaktivt märkt dos om 125 mg rofecoxib till friska individer återfanns 72% av radioaktiviteten i urin och 14% i faeces.

Elimination av rofecoxib sker nästan uteslutande genom metabolism följt av renal utsöndring. Steady statekoncentrationer av rofecoxib uppnås inom 4 dagar vid tillförsel av 25 mg dagligen, med ackumulationsratio på cirka 1,7; motsvarande en ackumuleringshalveringstid på cirka 17 timmar. Plasmaclearance uppskattades till cirka 120 ml/min för en 25 mg dos.

Speciella patientgrupper

Äldre: Farmakokinetiken hos äldre (65 år och äldre) liknar den hos yngre. Systemexponeringen är cirka 30% högre hos äldre än hos yngre (se 4.2).

Kön: Farmakokinetiken för rofecoxib är jämförbar hos män och kvinnor.

Leverinsufficiens: Cirrotiska patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 5-6) hade efter intag av en 25 mg dos av rofecoxib en medel-AUC liknande den hos friska individer som fått samma dos. Patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9) som fått 12,5 mg dagligen under 10 dagar hade cirka 55% högre AUC än friska individer efter samma dos. Hos patienter med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh-skala 7-9 eller serum albumin 25-35 g/l) bör den dagliga maxdosen av rofecoxib vara 12,5 mg. Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data avseende patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh-skala >9 eller serum albumin <25 g/l) (se 4.2 och 4.3).

Njurinsufficiens: Farmakokinetiken efter en 50 mg engångsdos av rofecoxib till patienter med terminal njursjukdom med dialysbehandling skilde sig inte signifikant från den hos friska individer. Hemodialys bidrog försumbart till eliminationen (dialysclearance cirka 40 ml/min) (se 4.3 och 4.4).

Barn: Farmakokinetiken för rofecoxib hos barn har ej studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har rofecoxib visats vara varken genotoxiskt, mutagent eller karcinogent.

I en studie avseende kronisk toxicitet på råttor gav rofecoxib intestinala sår vid doser jämförbara med och något över terapeutisk dos till människa baserat på systemexponerings-jämförelser. Vid exponeringsnivåer flera gånger högre än den terapeutiska nivån hos människa sågs i njure från råtta tubulär basofili, och vid högre exponering renalpapillär nekros. Vid höga exponeringsnivåer sågs renala och gastrointestinala abnormaliteter även hos hund.

Reproduktionstoxikologiska studier visade att rofecoxib (vid doser ≥ 2 gånger den rekommenderade dagliga dosen för människa baserat på systemexponerings-jämförelser) minskade fertiliteten och embryonal/fetal överlevnad hos råtta. Även en behandlingsrelaterad minskning i diameter av ductus arteriosus observerades. Detta fynd förknippas sedan tidigare med NSAID.

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råtta och kanin visade inga tecken på missbildningar vid doser upp till 50 mg/kg/dag (hos råtta motsvarande cirka 29 gånger högre systemexponering än den rekommenderade dygnsdosen för människa) (se 4.3 och 4.6). Hos kanin har dock metabolitprofilen inte fastställts, vilket medför att den kliniska relevansen av kaninstudien är svår att utvärdera.

Data från en *cross-fostering* studie visade på toxicitet hos avkomman, troligen på grund av exponering via mjölk från behandlade mödrar (se 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi, sorbitollösning, natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, jordgubbsarom (Givaudan Roure), vatten, renat. Natriummetylhydroxibensoat och natriumpropylhydroxibensoat har tillsatts som konserveringsmedel.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna glasflaskor med barnsäkert lock innehållande 150 ml oral suspension. En 5 ml doseringssked av polystyren bifogas varje förpackning.

En förpackning innehåller antingen 1 eller 2 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Omskakas noggrant innan användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Holland

Svensk representant:
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Box 7125, 192 07 Sollentuna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg/5ml oral suspension: 15655
25 mg/5ml oral suspension: 15656

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-10-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN