



MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 1202 · 85530 Haar

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1 · 85540 Haar
Tel. (0800) 45 61-100
Fax (0800) 673 673 329
<http://www.msd.de>



Haar, Oktober 2004

MSD SHARP & DOHME GMBH gibt freiwillige weltweite Rücknahme von VIOXX®/VIOXX®DOLOR vom Markt bekannt

Sehr geehrte Frau Doktor,
sehr geehrter Herr Doktor

MSD hat heute die freiwillige weltweite Rücknahme von VIOXX®/VIOXX®DOLOR (Rofecoxib)*, seinem Arthritis- und Akutschmerzmittel, vom Markt bekannt gegeben. Die Entscheidung des Konzerns, die ab sofort gilt, basiert auf neuen 3-Jahres-Daten aus einer prospektiven, randomisierten, plazebo-kontrollierten klinischen Studie, der so genannten APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX®)-Studie.

Mit dieser Studie, die gestoppt wird, sollte die Wirksamkeit von VIOXX® 25 mg bei der Verhinderung des Wiederauftretens von Kolonpolypen bei Patienten, die bereits Kolonadenoma hatten, untersucht werden. Bei dieser Studie wurde ein erhöhtes relatives Risiko bestätigter kardiovaskulärer Ereignisse, z. B. von Herzinfarkten und Schlaganfällen, beginnend nach dem 18. Monat der Behandlung bei Patienten, die VIOXX® eingenommen haben, im Vergleich zu denjenigen, welche mit Placebo behandelt wurden, beobachtet. Die Ergebnisse der ersten 18 Monate der APPROVe-Studie haben kein erhöhtes Risiko für bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse unter VIOXX® gezeigt und sind insofern vergleichbar mit den Ergebnissen der beiden plazebo-kontrollierten Studien, die in der aktuellen Fach- bzw. Gebrauchsinformation von VIOXX® beschrieben sind.

„Wir treffen diese Entscheidung, weil wir glauben, dass diese am besten dem Interesse des Patienten entspricht,“ sagt Raymond Gilmartin, Präsident und Chief Executive Officer von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. „Obwohl wir der Meinung sind, dass es möglich wäre, VIOXX® auf dem Markt zu belassen mit einer Fach- bzw. Gebrauchsinformation, die diese neuen Daten widerspiegelt, sind wir aufgrund der vorhandenen alternativen Therapiemöglichkeiten und der Fragen, die durch diese Daten aufgeworfen werden, zu dem Schluß gekommen, dass eine freiwillige Marktrücknahme der beste Schritt ist.“

*nachfolgend einheitlich VIOXX® genannt

e-mail: infocenter@msd.de
Tel. (0800) 45 61-100
Fax (0800) 673 673 329

Handelsregister München B 6194
Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Leonard Tauro

Geschäftsführer:
Dr. Stefan J. Oschmann (Vorsitzender),
Dr. Diethard Solderer, Dr. Ottfried Zierenberg

**MSD****VIOXX® 12,5 mg Tabletten****VIOXX® 25 mg Tabletten****VIOXX® 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen**

Wirkstoff: Rofecoxib. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 1 VIOXX® 12,5 mg Tablette enthält 12,5 mg Rofecoxib. 1 VIOXX® 25 mg Tablette enthält 25 mg Rofecoxib. *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hyprollose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat sowie Eisenoxidhydrat (E 172). *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 5 ml VIOXX® 25mg/5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 25 mg Rofecoxib. *Sonstige Bestandteile:* Xanthangummi, Sorbitol-Lösung, Natriumcitrat 2H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Erdbeer-Aroma (Givaudan Roure 74027-33). Konservierungsstoffe: Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz und Propyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (Arthrosen) oder rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile; aktives peptisches Ulkus, gastrointestinale Blutung; schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score > 9), bei Gabe von 25 mg Rofecoxib auch mäßige Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score ≥ 7); Kreatinin-Clearance < 30 ml/min; Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen nach Anwendung von ASS oder anderen NSAR einschließlich COX-2-Hemmern; drittes Trimenon der Schwangerschaft, Stillzeit; entzündliche Darmerkrankungen; schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III – IV). **Schwangerschaft:** strengste Indikationsstellung im 1. und 2. Trimenon; kontraindiziert im 3. Trimenon. **Kinder:** nicht angezeigt. **Warnhinweise:** VIOXX® 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen enthält Sorbitol; Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz und Propyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz. VIOXX® Tabletten enthalten Lactose. **Nebenwirkungen:** *Blut- und Lymphsystem:* Verminderung des Hämatokrit, Verminderung des Hämoglobins, Verminderung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, aplastische Anämie, Panzytopenie, Thrombozytopenie. *Immunsystem:* Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen. *Stoffwechsel:* Gewichtszunahme. *Psychische Störungen:* Depression, Konzentrationsstörungen, Angstgefühl, Verwirrtheit, Halluzinationen. *Nervensystem:* Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Vertigo, Verschlechterung einer Epilepsie, Parästhesien, aseptische Meningitis. *Augen:* Verschwommensehen. *Ohr und Innenohr:* Tinnitus. *Herz:* Herzinsuffizienz, Palpitationen, Lungenödem, Myokardinfarkt. *Gefäße:* Hypertonie, zerebrovaskulärer Insult, hypertensive Krise, Vaskulitis. *Atemwege:* Dyspnoe, Bronchospasmus. *Verdauungstrakt:* Bauchschmerzen, Sodbrennen, Oberbauchbeschwerden, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Erbrechen, Blähungen mit krampfartigen Beschwerden, Saurereflux, Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera und -Blutungen (vorwiegend bei älteren Patienten),

VIOXX®

Gastritis, Verschlechterung einer entzündlichen Darmerkrankung, Kolitis, Pankreatitis. *Leber, Galle:* Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Lebertoxizität einschließlich Hepatitis mit oder ohne Ikterus, Leberversagen. *Haut/Hautanhangsgebilde:* Pruritus, Ekzem, atopische Dermatitis, Haarausfall, Photosensibilisierungsreaktionen, Urtikaria, Haut- und Schleimhautreaktionen und schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). *Muskeln/Skelett:* Muskelkrämpfe. *Urogenitalsystem:* Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs (BUN), Erhöhung des Serum-Kreatinins, Proteinurie, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen, nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel, interstielle Nephritis. *Fortpflanzungsorgane/Brust:* Menstruationsstörungen. *Allgemein:* Ödeme/ Flüssigkeitseinlagerungen, Asthenia/Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb. Nephritisches Syndrom wurde unter anderen NSAR berichtet und kann für Rofecoxib nicht ausgeschlossen werden. **Dosierungsanleitung:** Nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff einnehmen. *Degenerative Gelenkerkrankungen:* Empfohlene Initialdosis: 12,5 mg Rofecoxib 1 x tgl. Für manche Patienten zusätzl. therapeutischer Nutzen bei Dosissteigerung auf 25 mg Rofecoxib 1 x tgl. Tageshöchst-dosis: 25 mg Rofecoxib. *Rheumatoide Arthritis:* 25 mg Rofecoxib 1 x tgl. Tageshöchst-dosis: 25 mg Rofecoxib. *Ältere Patienten:* Therapie mit 12,5 mg Rofecoxib beginnen. Dosiserhöhung auf 25 mg Rofecoxib nur unter Vorsicht. Leichte Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung, mäßige Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7 – 9 oder Serum-Albumin 25 – 35 g/l): Tageshöchst-dosis 12,5 mg Rofecoxib. Keine Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance von 30 – 80 ml/min. Datenlage zu Niereninsuffizienz und RA derzeit begrenzt. **Verschreibungspflichtig. Packungsgrößen:** VIOXX® 12,5 mg Tabletten: Packungen zu 10 (N1), 30 bzw. 50 (N2) und 90 (N3) Tabletten, Klinikpackungen zu (10 x 50) 500 Tabletten. Musterpackungen: Packungen zu 10 Tabletten. VIOXX® 25 mg Tabletten: Packungen zu 10 (N1), 30 bzw. 50 (N2) und 90 (N3) Tabletten, Klinikpackungen zu (10 x 50) 500 Tabletten. Musterpackungen: Packungen zu 10 Tabletten. VIOXX® 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Packung mit 1 x 150 ml. Stand: 05/2004

Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird.

MSD SHARP & DOHME GMBH, 85530 Haar

Mitvertrieb:

MSD CHIBROPHARM GMBH, 85530 Haar

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH, 85530 Haar

VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

**MSD****VIOXX®DOLOR 25 mg Tabletten****VIOXX®DOLOR 50 mg Tabletten**

Wirkstoff: Rofecoxib. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 1 VIOXX®DOLOR 25 mg Tablette enthält 25 mg Rofecoxib. 1 VIOXX®DOLOR 50 mg Tablette enthält 50 mg Rofecoxib. *Sonstige Bestandteile:* VIOXX®DOLOR 25 mg Tabletten: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hyprollose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und Eisenoxidhydrat (E 172). VIOXX®DOLOR 50 mg Tabletten: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hyprollose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Linderung akuter Schmerzen. Linderung von Schmerzen bei primärer Dysmenorrhoe. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Arzneimittels; aktives peptisches Ulkus oder gastrointestinale Blutung; Leberfunktionsstörungen; geschätzte Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min; Bronchospasmus, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellungen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder allergieartige Reaktionen nach Anwendung von ASS oder anderen NSAR einschließlich COX-2-Hemmern; drittes Trimenon der Schwangerschaft, Stillzeit; entzündliche Darmerkrankungen; schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III-IV). **Schwangerschaft:** strengste Indikationsstellung im 1. und 2. Trimenon, kontraindiziert im 3. Trimenon. **Warnhinweise:** VIOXX®DOLOR Tabletten enthalten Laktose. **Nebenwirkungen:** *Blut- und Lymphsystem:* Verminderung des Hämatokrit, Verminderung des Hämoglobins, Verminderung der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, aplastische Anämie, Panzytopenie, Thrombozytopenie. *Immunsystem:* Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen. *Stoffwechsel:* Gewichtszunahme. *Psychische Störungen:* Depression, Konzentrationsstörungen, Angstgefühl, Verwirrtheit, Halluzinationen. *Nervensystem:* Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Vertigo, Verschlechterung einer Epilepsie, Parästhesien, aseptische Meningitis. *Augen:* Verschwommensehen. *Ohr und Innenohr:* Tinnitus. *Herz:* Herzinsuffizienz, Palpitationen, Lungenödem, Myokardinfarkt. *Gefäße:* Hypertonie, zerebrovaskulärer Insult, hypertensive Krise, Sodbrennen, Bronchospasmus. *Verdauungstrakt:* Bauchschmerzen, Sodbrennen, Oberbauchbeschwerden, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Flatulenz, Obstipation, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Erbrechen, Blähungen mit krampfartigen Beschwerden, Saurereflux, Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera und -Blutungen (vorwiegend bei älteren Patienten), Gastritis, Verschlechterung einer entzündlichen

VIOXX®DOLOR

Darmerkrankung, Kolitis, Pankreatitis. *Leber, Galle:* Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) und Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST), Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Lebertoxizität einschließlich Hepatitis mit oder ohne Ikterus, Leberversagen. *Haut/Hautanhangsgebilde:* Pruritus, Ekzem, atopische Dermatitis, Haarausfall, Photosensibilisierungsreaktionen, Urtikaria, Haut- und Schleimhautreaktionen und schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). *Muskeln/Skelett:* Muskelkrämpfe. *Urogenitalsystem:* Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs (BUN), Erhöhung des Serum-Kreatinins, Proteinurie, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen, nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel, interstielle Nephritis. *Fortpflanzungsorgane/Brust:* Menstruationsstörungen. *Allgemein:* Ödeme/Flüssigkeitseinlagerungen, Asthenia/Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb. Nephritisches Syndrom wurde unter anderen NSAR berichtet und kann für Rofecoxib nicht ausgeschlossen werden. **Dosierungsanleitung:** Nur während der akuten Schmerzphase anwenden (in der Regel nicht länger als 5 Tage). Nicht mit anderen Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff Rofecoxib anwenden. *Akute Schmerzen:* Empfohlene Initialdosis: 50 mg Rofecoxib einmal pro Tag. Weiterhin 25 mg oder 50 mg einmal pro Tag. Empfohlene Tageshöchst-dosis: 50 mg Rofecoxib. *Primäre Dysmenorrhoe:* Empfohlene Dosis: 25 – 50 mg Rofecoxib einmal pro Tag. Empfohlene Tageshöchst-dosis: 50 mg. *Ältere Patienten:* Behandlung mit 25 mg Rofecoxib einmal pro Tag einleiten; Dosiserhöhung nur mit Vorsicht. *Niereninsuffizienz:* Kreatinin-Clearance von 30 – 80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich. **Kinder:** nicht geeignet. **Verschreibungspflichtig. Packungsgrößen:** VIOXX®DOLOR 25 mg: 10 Tabletten. VIOXX®DOLOR 50 mg: 5 Tabletten. Klinikpackungen (Bündelpackung) zu 50 (5x10)/500 (50x10) Tabletten. Stand: 05/2004

Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird.

MSD SHARP & DOHME GMBH, 85530 Haar

Mitvertrieb:

MSD CHIBROPHARM GMBH, 85530 Haar

DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH, 85530 Haar

VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

APPROVe war eine multizentrische, randomisierte, plazebo-kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung der Wirkung einer 156-wöchigen (3jährigen) Behandlung mit VIOXX® auf das Wiederauftreten von neoplastischen Polypen des Dickdarms bei Patienten, die bereits Kolonadenoma hatten. Die Studie wurde an 2.600 Patienten durchgeführt, wobei VIOXX® 25 mg gegen Plazebo verglichen wurde. Die Studie begann im Jahre 2000.

VIOXX® kam in den USA 1999 auf den Markt und wurde in mehr als 80 Ländern zugelassen. Der weltweite Umsatz mit VIOXX® betrug im Jahre 2003 2,5 Milliarden US-Dollar.

Die Ergebnisse der VIGOR (VIOXX GI Outcomes Research)-Studie, die im März 2000 vorgestellt wurden, haben gezeigt, dass die gastrointestinale Toxizität von VIOXX® geringer war als die von Naproxen, zeigten aber ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber Naproxen.

Demgegenüber haben andere Studien, einschließlich unserer Phase-III-Studien, die die Grundlage für die Zulassung des Produktes gebildet haben, kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter VIOXX® gegenüber anderen nicht-Naproxen NSARs gezeigt. Ausgehend vom Selbstverständnis von MSD, zusätzliche Daten zu erheben, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse über all seine Arzneimittel zu gewinnen, hat MSD langfristige randomisierte klinische Studien begonnen, um ein noch umfassenderes Bild von dem kardiovaskulären Sicherheitsprofil von VIOXX® zu erhalten.

„Merck & Co. ist stets der Meinung, dass prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studien der beste Weg sind, um die Sicherheit von Arzneimitteln zu bewerten. APPROVe ist genau dieser Typ von Studie und hat uns neue Daten zum kardiovaskulären Sicherheitsprofil von VIOXX® geliefert,“ stellt Dr. Peter S. Kim, Präsident, Merck Research Laboratories, fest. „Während die Ursachen für diese Ergebnisse gegenwärtig noch unklar sind, lassen sie doch ein erhöhtes Risiko von bestätigten kardiovaskulären Ereignissen beginnend nach dem 18. Monat einer ununterbrochenen Therapie vermuten. Obwohl wir wissen, dass viele Patienten von VIOXX® profitiert haben, glauben wir, dass dieser Schritt angebracht ist.“

MSD hat die FDA und die Zulassungsbehörden in anderen Ländern über seine Entscheidung informiert. Der Konzern ist dabei, die Ärzte in den USA und anderen Ländern, wo VIOXX® zugelassen ist, zu informieren. Patienten, die gegenwärtig VIOXX® einnehmen, sollten ihren Arzt kontaktieren, um das Absetzen von VIOXX® und mögliche alternative Therapien zu besprechen. Außerdem können Patienten und Ärzte Information einholen unter www.msd.de, www.merck.com, www.vioxx.de und www.vioxx.com oder telefonisch unter der Ruf-Nr. 0800-4561100.

Die Ergebnisse von klinischen Studien mit einem Molekül einer bestimmten Klasse sind nicht notwendigerweise auf die anderen derselben Klasse übertragbar. Deshalb ist die klinische Signifikanz der APPROVe-Studie für die Langzeitanwendung von anderen Arzneimitteln dieser Klasse, bestehend aus Cox-2-spezifischen Inhibitoren und NSARs, wenn überhaupt vorhanden, nicht bekannt. Der Konzern wird mit den Zulassungsbehörden in den 47 Ländern zusammenarbeiten, in denen ARCOXIA® zugelassen ist, um zu bewerten, ob Änderungen der Verschreibungsinformationen für diese Klasse von Arzneimitteln, einschließlich ARCOXIA®, notwendig sind. MSD wird weiterhin die Zulassung von ARCOXIA® in anderen Ländern anstreben, einschließlich USA.

Seite: 3

zum Schreiben an:

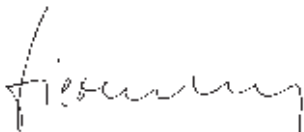
vom:

Um eine effiziente und ordnungsgemäße Rückgabe von VIOXX® und VIOXX®DOLOR Mustern zu gewährleisten, ist es unbedingt erforderlich, dass folgende Schritte eingehalten werden:

Auf die Zulassung von VIOXX® und VIOXX®DOLOR haben wir inzwischen verzichtet, so dass das Produkt nicht mehr verordnet werden darf.

- a. Muster von VIOXX® und VIOXX®DOLOR dürfen nicht mehr abgegeben werden;
- b. Die Rücksendung der Muster kann unfrei an folgende Anschrift erfolgen:
Firma
LOXXESS Pharma GmbH
Pfaffenrieder Str. 5
82515 Wolfratshausen
- c. Alternativ können die Muster von VIOXX® und VIOXX®DOLOR an MSD-Außendienst-Mitarbeiter zurückgegeben werden.

Mit freundlichen Grüßen
MSD SHARP & DOHME GMBH



Dr. Ottfried Zierenberg
Medical Director