

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS
E TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS, NA NORUEGA E NA ISLÂNDIA**

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Auxib	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Auxib	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Àustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Àustria	Auxib	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Ranacox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Ranacox	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Bélgica	Ranacox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	2003 PC Haarlem, Países Baixos				
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Turox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Turox	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Turox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grécia				
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grécia	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grécia	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grécia	Turox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road	Turox	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	14671Nea Erythrea, Athens Grécia				
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grécia	Turox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Itália	Algix	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Itália	Algix	90mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Itália	Algix	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	90mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Itália	Tauxib	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Itália	Tauxib	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Itália	Tauxib	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Ranaxox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Ranaxox	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Ranaxox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia 60	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia 90	90mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia 120	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Auxib 60	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Auxib 90	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Auxib 120	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal				
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Exxiv	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Exxiv	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Espanha	Exxiv	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Turox	60 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581	Turox	90 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	2003 PC Haarlem Países Baixos				
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Turox	120 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	60 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	90 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	120 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	60 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	90 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	120 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	60 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	90 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	120 mg	Comprimido	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB E VALDECOXIB

- INTRODUÇÃO

Os inibidores da COX-2, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib e valdecoxib, constituem um grupo de substâncias relativamente recente, cuja acção farmacológica comum é a inibição selectiva da ciclo-oxigenase-2. Os inibidores da COX-2 foram introduzidos na prática clínica para o tratamento de doentes com doenças degenerativas inflamatórias crónicas, tais como artrite reumatóide ou osteoartrite.

O rofecoxib e o celecoxib foram inicialmente autorizados na UE para estas indicações. Subsequentemente, o rofecoxib foi autorizado no tratamento da dor aguda e da dor causada pela dismenorrea primária. O etoricoxib foi posteriormente autorizado para o tratamento de doenças reumáticas, incluindo artrite gotosa, em alguns Estados-Membros da UE. O valdecoxib está autorizado para indicações de reumatismo e dismenorrea primária e obteve autorização após o início do procedimento de recurso. O parecoxib, um pró-fármaco do valdecoxib, está autorizado em tratamentos de curta duração da dor pós-operatória, quando administrado por via intravenosa ou intramuscular. O celecoxib obteve autorização em Outubro de 2003 para uma indicação de medicamento órfão (polipose adenomatosa familiar rectocólica).

Os inibidores da COX-2 têm sido analisados em estudos clínicos de grandes dimensões, existindo hoje um conjunto alargado de dados: toxicológicos, farmacológicos, clínicos e epidemiológicos. À data da primeira autorização, não existiam dados suficientes que demonstrassem benefícios nos tratamentos de longa duração de doentes com artrite reumatóide e osteoartrite em comparação com os anti-inflamatórios não-esteróides habitualmente utilizados. Além disso, o conhecimento da tolerabilidade em condições normais da utilização dos inibidores da COX-2, *i.e.*, fora do âmbito de estudos clínicos, era limitado, tal como acontece com quase todas as entidades químicas recentemente introduzidas na prática clínica alargada. Ensaio clínicos de grandes dimensões (VIGOR: rofecoxib *versus* naproxeno, CLASS: celecoxib *versus* diclofenac ou ibuprofeno), com utilização de doses elevadas, foram conduzidos e publicados sobre esta matéria, incidindo, em particular, sobre a tolerância gastrointestinal.

Em Julho de 2002, a França solicitou um parecer ao CPMP de acordo com o artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, sobre se as autorizações de introdução no mercado para medicamentos que contêm inibidores da COX-2 (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib) deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas, procedendo-se a uma reavaliação do perfil de benefício/risco da classe de medicamentos.

O CPMP, na sua reunião de 23 a 25 de Julho de 2002, decidiu dar início a um procedimento de recurso ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, referente a medicamentos celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib. As questões identificadas estavam relacionados com a segurança gastrointestinal e cardiovascular. Em Outubro de 2002, o CPMP colocou questões adicionais relacionadas com reacções graves de hipersensibilidade (anafilaxia e angioedema) e reacções cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e dermatite exfoliativa, em doentes tratados com inibidores da COX-2.

- QUESTÕES RELATIVAS À EFICÁCIA

Foi demonstrada a eficácia de etoricoxib no tratamento da artrite reumatóide ou osteoartrite e da dor causada pela artrite gotosa. A eficácia foi superior à do placebo e semelhante à dos anti-inflamatórios não-esteróides não selectivos (diclofenac, naproxeno, ibuprofeno) em situações clínicas comparáveis, dosagem equipotente e duração do tratamento.

- QUESTÕES RELATIVAS À SEGURANÇA

Toxicidade gastrointestinal

Os dados disponíveis sobre perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs) indicavam que não tinham sido demonstrados benefícios gastrointestinais consistentes e significativos dos inibidores da COX-2 comparativamente aos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais. Os dados clínicos fornecidos especificamente para o etoricoxib eram consistentes com a existência de um benefício de tolerância gastrointestinal em comparação com o naproxeno. Relativamente à segurança gastrointestinal, o conjunto de dados referentes ao etoricoxib e aos comparadores ibuprofeno e diclofenac era limitado e os intervalos de confiança amplos, pelo que inconclusivos.

O CPMP decidiu acrescentar uma declaração geral na secções 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização» e 5.1 «Propriedades farmacodinâmicas» do RCM de todos os inibidores da COX-2 referente a doentes com risco de complicações gastrointestinais com a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides.

Desconhece-se se o perfil de toxicidade gastrointestinal dos inibidores da COX-2, em associação com ácido acetilsalicílico, é inferior ao dos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais administrados com ácido acetilsalicílico, não havendo igualmente evidência de que seja superior. Com base nos dados actuais sobre o etoricoxib, é solicitada a actualização das informações relativas ao medicamento, de modo a incluir o potencial para o aumento da toxicidade gastrointestinal comparativamente aos inibidores da COX-2 ou ao ácido acetilsalicílico em monoterapia.

Na sequência de discussões e tendo em conta a avaliação dos dados apresentados relativamente aos outros inibidores da COX-2, o CPMP decidiu actualizar a secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização» do Resumo das Características do Medicamento (RCM) relativamente à utilização concomitante de todos os inibidores da COX-2, com uma indicação geral sobre a associação de inibidores da COX-2 com o ácido acetilsalicílico.

Toxicidade cardiovascular

Os dados pré-clínicos disponíveis suscitaram alguma apreensão relativamente à segurança cardiovascular, em particular no que respeita a enfartes do miocárdio sendo, contudo, os resultados frequentemente contraditórios. A diferença na actividade antiplaquetária entre alguns anti-inflamatórios não-esteróides inibidores da COX-1 e inibidores selectivos da COX-2 pode ter relevância clínica em doentes com risco de reacções tromboembólicas. A base de dados sobre segurança clínica para o etoricoxib é reduzida, mas pode-se considerar que existe uma tendência constante para o aumento do risco cardiovascular global associado à utilização do etoricoxib em comparação com o naproxeno. Ao contrário dos anti-inflamatórios não-esteróides inibidores da COX-1, os inibidores da COX-2, incluindo o etoricoxib, não têm efeitos antiplaquetários em doses terapêuticas. No que respeita ao risco cardiovascular, pode considerar-se a possível existência de uma pequena desvantagem ao nível da segurança dos inibidores da COX-2 comparativamente aos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais. Por conseguinte, deve proceder-se à actualização do RCM de todos os inibidores da COX-2, incluindo o etoricoxib, no que respeita à secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização», adicionando uma advertência destinada a doentes com história médica de doença cardiovascular ou doentes a efectuar tratamento com doses baixas de ácido acetilsalicílico para profilaxia de doenças tromboembólicas. Dado estarem em curso estudos alargados sobre a tolerância gastrointestinal do etoricoxib, será necessário proceder a uma avaliação quando os resultados desses estudos estiverem disponíveis.

Reacções cutâneas graves e de hipersensibilidade

Um pequeno número de reacções cutâneas e de hipersensibilidade foi observado nos estudos clínicos com etoricoxib e relatado no primeiro ano após a introdução no mercado. Tendo em conta a dimensão da base de dados, é necessário ponderar o potencial aparecimento de reacções cutâneas e de hipersensibilidade com o etoricoxib.

Foram ainda identificados casos únicos de reacções adversas cutâneas graves, *i.e.*, de síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica relacionados com os outros inibidores da COX-2 e que não podem ser excluídos para o etoricoxib. Os números absolutos e as estimativas da frequência sugerem que estas reacções adversas ocorrem muito raramente.

De modo a assegurar a devida atenção na prática clínica a estas reacções adversas, potencialmente fatais, o CPMP decidiu que será incluída uma indicação geral referindo hipersensibilidade e reacções cutâneas graves na secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização» de todos os RCM dos inibidores da COX-2.

TEXTO HARMONIZADO PARA TODOS OS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DOS INIBIDORES DA COX-2

Em resultado da análise dos dados fornecidos para o celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, o CPMP adoptou um texto harmonizado, que deverá ser incluído no RCM de todos os inibidores da COX-2 envolvidos no presente recurso ou incluídos na avaliação científica. O texto a incluir para o etoricoxib é o seguinte:

Secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização»

Em doentes tratados com etoricoxib ocorreram complicações gastrointestinais do tracto superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem uma complicação gastrointestinal com os AINE's: os idosos, doentes a utilizarem concomitantemente qualquer outro AINE ou ácido acetilsalicílico, ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, tal como ulceração e hemorragia GI.

Existe um risco acrescido de efeitos adversos gastrointestinais para o etoricoxib, outros inibidores da COX-2 e AINES, quando tomados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em baixas doses).

Na profilaxia das doenças cardiovasculares e tromboembólicas, os inibidores selectivos da COX-2 não substituem o ácido acetilsalicílico, pois não actuam função plaquetária. Uma vez que o etoricoxib, não inibe a agregação plaquetária, não devem ser interrompidas terapêuticas anti-plaquetárias (por exemplo, ácido acetilsalicílico), e se indicado, estas devem ser consideradas nos doentes em risco, ou com história de acontecimentos cardiovasculares ou outros acontecimentos trombóticos (história prévia de enfarte do miocárdio, angina, cardiopatia isquémica, doença aterosclerótica cardíaca, AVC, isquémia cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* coronário ou cirurgia vascular periférica). (ver 4.5 e 5.1).

Recomenda-se precaução em doentes com história clínica de doença isquémica cardíaca devido ao perfil farmacodinâmico dos inibidores selectivos da COX-2 atrás descrito. Devem tomar-se medidas adequadas e considerar-se a interrupção da terapêutica com etoricoxib se houver evidência clínica de deterioração do estado dos sintomas clínicos específicos nestes doentes.

Foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's incluindo outros inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2) e não se pode excluída para o etoricoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilase, angioedema) em doentes a receber etoricoxib (ver 4.8). O etoricoxib deve ser suspenso ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

Secção 5.1 «Propriedades farmacodinâmicas»

O etoricoxib, é um inibidor oral, selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) no intervalo de doses utilizadas na clínica.

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida por estímulos pro-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores prostanoídes da dor, inflamação e febre. A COX-2 está também envolvida na ovulação, na implantação e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal, e nas funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização de úlceras. A COX-2 foi identificada no tecido circundante das úlceras gástricas no homem mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter relevância clínica nos doentes em risco de acidentes tromboembólicos. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e logo, possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

- o Comité examinou o recurso submetido à sua apreciação ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativa aos medicamentos que contêm celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- o Comité considerou que não devem ser adicionadas novas contra-indicações a quaisquer Resumos das Características do Medicamento em questão;
- o Comité concluiu que deve ser acrescentada uma advertência relativamente à segurança gastrointestinal dos medicamentos que contêm celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, em particular, no que respeita à associação com o ácido acetilsalicílico;
- o Comité concluiu que deve ser acrescentada uma advertência relativamente à segurança cardiovascular dos medicamentos que contenham celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, em particular no que respeita ao risco de enfarte do miocárdio;
- o Comité concluiu que deve ser incluída /modificada uma advertência relativamente a potenciais reacções cutâneas graves e de hipersensibilidade, nos medicamentos que contêm celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- o Comité considerou que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib permanece favorável,

o CPMP recomendou a concessão/manutenção dos pedidos ou autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm etoricoxib referidos no anexo I para o alívio dos sintomas da osteoartrite, da artrite reumatóide, da dor e dos sintomas de inflamação associados à artrite gotosa, de acordo com o RCM revisto apresentado no anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA:

ESTE RCM FOI O ANEXADO À DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA À SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

APÓS A DECISÃO DA COMISSÃO, AS AUTORIDADES COMPETENTES DOS ESTADOS MEMBROS IRÃO ACTUALIZAR A INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO CONFORME NECESSÁRIO. ASSIM, ESTE RCM PODE NÃO REPRESENTAR NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL."

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<NOME COMERCIAL Nome Comercial (ver Anexo 1)> 60 mg Comprimidos revestidos por película
<Nome Comercial NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)> 90 mg Comprimidos revestidos por película
<Nome Comercial NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)> 120 mg Comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg, 90 ou 120 mg de etoricoxib.
Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película/comprimido.

Comprimido de 60 mg: Comprimidos verdes, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação '447' numa face e 'MSD' na outra>.

Comprimido de 90 mg: Comprimidos brancos, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação '454' numa face e 'MSD' na outra>.

Comprimido de 120 mg: Comprimidos verde-pálido, em forma de maçã, biconvexos, <com a gravação '541' numa face e 'MSD' na outra>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático da osteoartrose (OA), artrite reumatóide (AR) e da dor e sinais de inflamação associados a artrite gotosa aguda.

4.2 Posologia e modo de administração

<NOME COMERCIAL> é administrado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. O início do efeito do fármaco pode ser mais rápido quando <NOME COMERCIAL> é administrado sem alimentos. Este facto deve ser considerado quando for necessário um alívio sintomático rápido.

Osteoartrose

A dose recomendada é de 60 mg uma vez por dia.

Artrite reumatóide

A dose recomendada é de 90 mg uma vez por dia.

Artrite gotosa aguda

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por dia. A dose de 120 mg de etoricoxib só deverá ser usada no período sintomático agudo. Em ensaios clínicos para a artrite gotosa aguda, o etoricoxib foi administrado durante 8 dias.

Doses superiores às doses recomendadas para cada indicação não demonstraram eficácia adicional ou não foram estudadas. Assim, a dose para cada indicação é a dose máxima recomendada.

Idosos: Não é necessário qualquer ajustamento posológico nos doentes idosos.

Insuficiência hepática: Em doentes com disfunção hepática ligeira (5-6 na escala de Child Pugh) não deve ser excedida uma dose de 60 mg uma vez por dia. Em doentes com disfunção hepática moderada (7-9 na escala de Child Pugh), não deve ser excedida a dose recomendada de 60 mg **em dias alternados**.

É recomendada precaução, particularmente em doentes com disfunção hepática moderada, pois a experiência clínica é limitada. Não há experiência clínica em doentes com disfunção hepática grave (≥ 10 na escala de Child Pugh); pelo que o seu uso está contra-indicado nestes doentes (ver 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal: Não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes com depuração da creatinina ≥ 30 ml/min (ver 5.2). Está contra-indicada a utilização de etoricoxib em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min (ver 4.3 e 4.4).

Uso pediátrico: O etoricoxib é contra-indicado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.

4.3 Contra-indicações

História de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver 6.1)

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI) activa

Doentes que tiveram broncospasma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico ou urticária ou reacções do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo os inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2).

Gravidez e aleitamento (ver 4.6 e 5.3)

Disfunção hepática grave (albumina sérica < 25 g/l ou > 10 na escala de Child-Pugh)

Depuração da creatinina estimada em < 30 ml/min

Crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade

Doença intestinal inflamatória

Insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos gastrointestinais

Em doentes tratados com etoricoxib ocorreram complicações gastrointestinais do tracto superior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)], algumas delas com resultados fatais.

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem uma complicação gastrointestinal com os AINE: os idosos, doentes a utilizarem concomitantemente qualquer outro AINE ou ácido acetilsalicílico, ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, tal como ulceração e hemorragia GI.

Existe um risco acrescido de efeitos adversos gastrointestinais para o etoricoxib, outros inibidores da COX-2 e AINE, quando tomados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em baixas doses).

Efeitos cardiovasculares

Na profilaxia das doenças cardiovasculares e tromboembólicas, os inibidores selectivos da COX-2 não substituem o ácido acetilsalicílico, pois não actuam função plaquetária. Uma vez que o etoricoxib, não

inibe a agregação plaquetária, não devem ser interrompidas terapêuticas anti-plaquetárias (por exemplo, ácido acetilsalicílico), e se indicado, estas devem ser consideradas nos doentes em risco, ou com história de acontecimentos cardiovasculares ou outros eventos trombóticos (história prévia de enfarte do miocárdio, angina, cardiopatia isquémica, doença aterosclerótica cardíaca, AVC, isquémia cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* coronário ou cirurgia vascular periférica). (ver 4.5 e 5.1).

Recomenda-se precaução em doentes com história clínica de doença isquémica cardíaca devido ao perfil farmacodinâmico dos inibidores selectivos da COX-2 atrás descrito. Devem tomar-se medidas adequadas e considerar-se a interrupção da terapêutica com etoricoxib se houver evidência clínica de deterioração do estado dos sintomas clínicos específicos nestes doentes.

Efeitos renais

As prostaglandinas renais podem desempenhar uma função compensadora na manutenção da perfusão renal. Por isso, sempre que haja comprometimento da perfusão renal, a administração de etoricoxib pode causar uma redução na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, diminuindo assim, a função renal. Os doentes que apresentam maior risco de desencadear esta resposta são os que têm significativa diminuição da função renal pré-existente, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve considerar-se a monitorização da função renal nestes doentes.

Retenção de líquidos, edema e hipertensão

Tal como acontece com outros fármacos que inibem a síntese de prostaglandinas, observou-se retenção de líquidos, edema e hipertensão em doentes a tomar etoricoxib. Recomenda-se precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão, e em doentes com edema pré-existente devido a qualquer outra causa. Se houver evidência clínica de deterioração do estado destes doentes, devem tomar-se medidas adequadas, incluindo a interrupção da terapêutica com etoricoxib.

Efeitos hepáticos

Nos estudos clínicos foram relatados aumentos da alanina aminotransferase (TGP) e/ou aspartato aminotransferase (TGO) (cerca de três ou mais vezes o limiar superior do normal) em aproximadamente 1% dos doentes tratados por períodos até um ano com 60 e 90 mg de etoricoxib por dia.

Deverão ser monitorizados quaisquer doentes que apresentem sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresentem um resultado anormal num teste da função hepática. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida se forem detectados sinais de insuficiência hepática ou resultados anormais persistentes nos testes da função hepática (três vezes o limiar superior do normal).

Gerais

Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a tomar etoricoxib.

Em doentes com desidratação recomenda-se precaução quando se inicia o tratamento com etoricoxib. Recomenda-se a re-hidratação dos doentes antes de iniciar a terapêutica com etoricoxib.

Foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's incluindo outros inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase) e não se pode excluir para o etoricoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema) em doentes a receber etoricoxib (ver 4.8). O etoricoxib deve ser interrompido ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

O etoricoxib pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação.

Recomenda-se precaução na co-administração do etoricoxib com varfarina ou com outros anticoagulantes orais (ver 4.5).

A utilização do etoricoxib, tal como de qualquer outro medicamento que iniba a COX-2, ciclo-oxigenase/síntese das prostaglandinas não é recomendada em mulheres que pretendam engravidar (ver 4.6, 5.1 e 5.3).

Os comprimidos de <NOME COMERCIAL> contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência na lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Anticoagulantes orais: Em indivíduos estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, a administração diária de 120 mg de etoricoxib foi associada a um aumento de aproximadamente 13% do tempo de protrombina *International Normalised Ratio* (INR). Assim, os doentes a tomar anticoagulantes orais devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao INR do tempo de protrombina, particularmente nos primeiros dias após o início da terapêutica com etoricoxib ou quando a dose de etoricoxib for alterada (ver 4.4).

Diuréticos e inibidores da ECA: Os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com comprometimento da função renal (ex. doentes desidratados ou doentes idosos com comprometimento da função renal), a administração concomitante de um inibidor da ECA e de medicamentos que inibem a ciclo-oxigenase, pode provocar uma deterioração adicional da função renal, que é normalmente reversível. Devem ter-se em consideração estas interações em doentes a tomar etoricoxib concomitantemente com inibidores da ECA.

Ácido acetilsalicílico: Num estudo efectuado com indivíduos saudáveis, em estado estacionário, a administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, não interferiu na actividade anti-plaquetária do ácido acetilsalicílico (81 mg uma vez por dia). O etoricoxib pode ser usado concomitantemente com ácido acetilsalicílico nas doses usadas para profilaxia cardiovascular (ácido acetilsalicílico em baixa dosagem). Contudo, a administração concomitante de doses baixas de ácido acetilsalicílico com etoricoxib pode resultar num aumento da percentagem de ulceração ou outras complicações GI, em comparação com o etoricoxib em monoterapia. Não é recomendada a administração concomitante de etoricoxib com doses de ácido acetilsalicílico *acima* das usadas para profilaxia cardiovascular ou com outros AINEs (ver 5.1 e 4.4).

Ciclosporina e tacrolimos: Apesar desta interação não ter sido estudada com o etoricoxib, a administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimos com qualquer AINE pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolimos. A função renal deve ser monitorizada sempre que o etoricoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

Interações farmacocinéticas

O efeito do etoricoxib na farmacocinética de outros fármacos

Lítio: Os AINE diminuem a excreção renal de lítio, aumentando assim os níveis plasmáticos de lítio. Se necessário, deve monitorizar-se estreitamente cuidadosamente o lítio no sangue e ajustar-se a posologia do lítio enquanto a associação medicamentosa estiver a ser administrada, e quando a administração do AINE for retirada.

Metotrexato: Em dois estudos investigaram-se os efeitos de uma administração diária única de 60, 90 ou 120 mg de etoricoxib durante sete dias em doentes a receber doses semanais únicas de 7,5 a 20 mg de metotrexato para a artrite reumatóide. A administração de 60 ou 90 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito nas concentrações plasmáticas do metotrexato ou na depuração renal. Num dos estudos, a administração de 120 mg de etoricoxib não teve qualquer efeito, mas no outro estudo, a administração de 120 mg de etoricoxib aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato em cerca de 28 % e reduziu a depuração renal do metotrexato em cerca de 13 %. Quando etoricoxib e

metotrexato são administrados concomitantemente, recomenda-se a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

Contraceptivos orais: A administração de 120 mg de etoricoxib com um contraceptivo oral contendo 35 mcg de etinil estradiol (EE) e 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 dias, concomitantemente ou com um intervalo de 12 horas, aumentou a AUC_{0-24h} no estado estacionário em cerca de 50 a 60 %; contudo, as concentrações de noretindrona em geral não sofreram um aumento clinicamente relevante. Este aumento na concentração do EE deve ser considerado aquando da selecção de um contraceptivo oral para utilização com o etoricoxib. Um aumento da exposição ao EE pode aumentar a incidência de acontecimentos adversos associados aos contraceptivos orais (ex. acontecimentos tromboembólicos venosos em mulheres em risco).

Prednisona/Prednisolona: Em estudos de interacções medicamentosas, o etoricoxib não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética da prednisona/prednisolona.

Digoxina: A administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia durante 10 dias a voluntários saudáveis não alterou a AUC_{0-24h} plasmática no estado de equilíbrio ou a eliminação renal da digoxina. Registou-se um aumento na $C_{máx}$ da digoxina (aproximadamente 33 %). Este aumento não é geralmente importante para a maioria dos doentes. Contudo, os doentes com elevado risco de toxicidade pela digoxina, devem ser monitorizados quando o etoricoxib e a digoxina são administrados concomitantemente.

Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas sulfotransferases

O etoricoxib é um inibidor da actividade da sulfotransferase humana, particularmente da SULT1E1, e mostrou aumentar as concentrações séricas do etinilestradiol. Uma vez que é actualmente limitado o conhecimento sobre os efeitos das várias sulfotransferases e que as consequências clínicas para vários fármacos estão ainda em estudo, será prudente ter-se precaução quando o etoricoxib é administrado concomitantemente com outros fármacos primariamente metabolizados pelas sulfotransferases humanas (ex.: salbutamol e minoxidil por via oral).

Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do CYP

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que o etoricoxib iniba os citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Num estudo efectuado em indivíduos saudáveis, a administração diária de 120 mg de etoricoxib não alterou a actividade do CYP3A4 hepático, tal como comprovado pelo teste respiratório da eritromicina.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do etoricoxib

A via metabólica principal do etoricoxib é dependente das enzimas do CYP. O CYP3A4 parece contribuir para o metabolismo do etoricoxib *in vivo*. Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 podem também catalizar a via metabólica principal, mas os seus efeitos quantitativos não foram estudados *in vivo*.

Cetoconazol: O cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, administrado em doses de 400 mg uma vez por dia durante 11 dias a voluntários saudáveis, não teve qualquer efeito clinicamente importante na farmacocinética de uma dose única de 60 mg de etoricoxib (aumento da AUC de 43 %).

Rifampicina: A administração concomitante de etoricoxib com rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, provocou uma diminuição de 65 % nas concentrações plasmáticas de etoricoxib. Esta interacção pode resultar na recorrência dos sintomas quando o etoricoxib é administrado concomitantemente com rifampicina. Ainda que esta informação possa sugerir um aumento da dose, não foram estudadas em associação com rifampicina as doses de etoricoxib superiores às recomendadas para cada indicação e não são assim recomendadas (ver 4.2).

Anti-ácidos: Os antiácidos não afectam a farmacocinética do etoricoxib de forma clinicamente relevante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso do etoricoxib, tal como de qualquer outra substância activa que iniba a COX-2, não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar.

Não existem dados clínicos do etoricoxib sobre a exposição na gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano na gravidez. O etoricoxib, tal como os outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial durante o último trimestre da gravidez. O etoricoxib está contra-indicado na gravidez (ver 4.3). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, a administração de etoricoxib deverá ser interrompida.

Aleitamento

Não se sabe se o etoricoxib é excretado no leite humano. O etoricoxib é excretado no leite de ratos fêmea lactantes. As mulheres que tomam etoricoxib não devem amamentar (ver 4.3 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do etoricoxib sobre a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, doentes a tomar etoricoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem evitar conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios estudos clínicos, o etoricoxib foi avaliado em relação à segurança em aproximadamente 4.800 indivíduos, incluindo aproximadamente 3.400 doentes com OA, AR ou lombalgia crónica (aproximadamente 600 doentes com OA ou AR foram tratados durante um período igual ou superior a um ano).

Nos estudos clínicos, o perfil de efeitos indesejáveis foi semelhante em doentes com OA ou AR tratados com etoricoxib durante um período igual ou superior a 1 ano.

Num estudo clínico para a artrite gotosa aguda, os doentes foram tratados com 120 mg de etoricoxib uma vez por dia durante oito dias. O perfil de experiências adversas neste estudo foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos combinados de OA, AR e lombalgia crónica. Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis, com incidência superior à do placebo, nos ensaios clínicos em doentes com OA, AR ou lombalgia crónica, tratados com 60 mg ou 90 mg de etoricoxib, num período até 12 semanas ou na experiência pós-comercialização:

[Muito frequentes(>1/10) Frequentes (>1/100, <1/10) Pouco frequentes (>1/1.000, <1/100) Raros (>1/10.000, <1/1.000) Muito raros (<1/10.000 incluindo os casos isolados)]

Infecções e infestações:

Pouco frequentes: gastroenterite, infecção das vias aéreas superiores, infecção do tracto urinário.

Doenças do sistema imunitário:

Muito raros: reacções de hipersensibilidade, incluindo angioedema, reacções anafiláticas/anafilactóides.

Doenças do metabolismo e nutrição:

Pouco frequentes: aumento ou diminuição do apetite, edema/retenção de líquidos, aumento de peso.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: ansiedade, depressão, diminuição da acuidade mental.

Doenças do sistema nervoso:

Mais frequentes: tonturas, cefaleia.

Pouco frequentes: disgeusia, insónia, parestesias/hipostesia, sonolência.

Afecções oculares:

Pouco frequentes: visão turva.

Afecções do ouvido e labirinto:

Pouco frequentes: acufenos.

Cardiopatias:

Pouco frequentes: insuficiência cardíaca congestiva, alterações inespecíficas do ECG.

Muito raros: enfarte do miocárdio.

Vasculopatias:

Pouco frequentes: rubor facial, hipertensão.

Muito raros: acidente vascular cerebral.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: tosse, dispneia, epistaxe.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: perturbações gastrointestinais (ex. dor abdominal, flatulência, azia), diarreia, dispepsia, mal estar epigástrico, náuseas.

Pouco frequentes: distensão abdominal, refluxo ácido, alteração do peristaltismo intestinal normal, obstipação, xerostomia, úlcera gastroduodenal, síndrome do colón irritável, esofagite, úlcera oral, vômitos.

Muito raras: úlceras pépticas incluindo perfuração gastrintestinal e hemorragias (principalmente em doentes idosos).

Afecções dos tecidos cutâneos e sub-cutâneos:

Pouco frequentes: equimose, edema facial, prurido, exantema.

Muito raros: urticária.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: câibra/espasmo muscular, dor/ rigidez musculo-esquelética.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: proteinúria.

Muito raras: insuficiência renal, incluindo falência renal, normalmente reversível após suspensão da terapêutica (ver 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia/fadiga, doença semelhante a gripe.

Pouco frequentes: dor torácica.

Resultados laboratoriais:

Frequentes: aumento da TGO, aumento da TGP.

Pouco frequentes: azoto ureico (BUN) aumentado, aumento da creatina fosfoquinase, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, hipercaliémia, diminuição dos leucócitos, diminuição das plaquetas, aumento da creatinina sérica, aumento do ácido úrico.

Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis graves associados à utilização de AINEs, que não podem ser excluídos para o etoricoxib: nefrotoxicidade incluindo nefrite intersticial e síndrome nefrótica; hepatotoxicidade incluindo insuficiência hepática e icterícia; efeitos adversos cutâneos e das mucosas, e reacções cutâneas graves (ver 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não foram relatadas sobredosagens com etoricoxib durante os ensaios clínicos.

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de etoricoxib até 500 mg e de doses múltiplas até 150 mg/dia durante 21 dias, não provocou toxicidade significativa.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se o emprego das medidas de suporte usuais, por ex., remover o material não absorvido do tracto GI, proceder a monitorização clínica e, se necessário, instituir medidas terapêuticas de suporte.

O etoricoxib não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o etoricoxib é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, coxibes

Código ATC: MO1 AH05

O etoricoxib, é um inibidor oral, selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) nas posologias utilizadas na clínica.

Nos vários estudos de farmacologia clínica, <NOME COMERCIAL> produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose, sem inibição da COX-1, com doses diárias até 150 mg. O etoricoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas e não afectou a função plaquetária.

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que demonstrou ser induzida por estímulos pro-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores prostanóides da dor, inflamação e febre. A COX-2 está também envolvida na ovulação, implantação e encerramento do canal arterial, regulação da função renal, e nas funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização de úlceras. A COX-2 foi identificada no tecido circundante das úlceras gástricas na espécie humana mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

Aproximadamente 3100 doentes foram tratados com ≥ 60 mg de etoricoxib por dia, durante um período igual ou superior a 12 semanas. Não houve diferença perceptível na percentagem de acontecimentos cardiovasculares trombóticos graves entre os doentes a tomar ≥ 60 mg de etoricoxib, placebo ou AINEs que não o naproxeno. Contudo, a percentagem destes acontecimentos foi superior em doentes a tomar etoricoxib, em comparação com os doentes a tomar 500 mg de naproxeno duas vezes por dia. A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter significância clínica nos doentes em risco de acidentes tromboembólicos. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e logo, possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

Em doentes com osteoartrose (OA), a administração de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas na dor e nas avaliações do doente relativamente ao estado da

doença. Estes efeitos benéficos foram observados logo ao segundo dia de tratamento, e mantiveram-se até 52 semanas.

Em doentes com artrite reumatóide (AR), 90 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionaram melhorias significativas da dor, inflamação e mobilidade. Estes efeitos benéficos mantiveram-se ao longo dos períodos de 12 semanas de tratamento.

Em doentes com crises de artrite gotosa aguda, a administração de 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, durante um período de tratamento de oito dias, provocou um alívio da dor e da inflamação moderada a forte das articulações, comparável ao verificado com a administração de 50 mg de indometacina três vezes por dia. O alívio da dor foi observado quatro horas após o início do tratamento.

Em estudos especialmente concebidos para determinar o início de acção do etoricoxib, o início de acção ocorreu 24 minutos após a administração.

Em dois estudos de endoscopia em dupla ocultação com duração de 12 semanas, a incidência cumulativa de ulceração gastrointestinal foi significativamente inferior nos doentes tratados com 120 mg de etoricoxib uma vez por dia, relativamente aos doentes tratados com 500 mg de naproxeno duas vezes por dia ou com 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia. Em comparação com o placebo o etoricoxib apresentou uma incidência superior de ulceração.

Uma análise combinada, pré-definida, de oito ensaios clínicos com aproximadamente 4.000 doentes com OA, AR ou lombalgia crónica, avaliou a percentagem de incidência para os seguintes parâmetros de avaliação final: 1) interrupção devido a sintomas do tracto GI superior; 2) interrupção devido a quaisquer experiências adversas GI; 3) nova utilização de medicamentos gastro-protectores; e 4) nova utilização de quaisquer medicamentos GI. Verificou-se uma redução do risco de aproximadamente 50 % para estes parâmetros de avaliação final em doentes tratados com etoricoxib (60, 90 ou 120 mg diários), em comparação com os doentes tratados com 500 mg de naproxeno duas vezes por dia ou 50 mg de diclofenac três vezes por dia. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre etoricoxib e placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O etoricoxib administrado por via oral é bem absorvido. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100 %. Após uma administração diária única de 120 mg no estado estacionário, as concentrações plasmáticas máximas (média geométrica da $C_{\text{máx}} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) foi observado aproximadamente dentro de 1 hora ($T_{\text{máx}}$) após administração a adultos em jejum. A área geométrica média sob a curva ($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$) foi de $37,8 \mu\text{gh/ml}$. As farmacocinéticas do etoricoxib são lineares ao longo do intervalo de doses usadas em clínica.

A administração do medicamento com alimentos (refeição de alto teor em gorduras) não teve qualquer efeito na extensão da absorção do etoricoxib após administração de uma dose de 120 mg. A taxa de absorção foi afectada, resultando numa diminuição de 36 % da $C_{\text{máx}}$ e num aumento do $T_{\text{máx}}$ de cerca de 2 horas. Estes dados não são considerados clinicamente significativos. Em ensaios clínicos, o etoricoxib foi administrado independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

O etoricoxib liga-se aproximadamente em 92 % às proteínas plasmáticas humanas em concentrações entre 0,05 e 5 $\mu\text{g/ml}$. No homem, o volume de distribuição no estacionário (V_{dss}) foi de aproximadamente 120 litros.

Nos ratos e nos coelhos, o etoricoxib atravessa a placenta, e nos ratos, a barreira hemato-encefálica.

Metabolismo

O etoricoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se < 1 % de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal que origina o derivado 6'-hidrometilo é catalizada pelas enzimas do CYP. O CYP3A4 parece contribuir para o metabolismo do etoricoxib *in vivo*. Os estudos *in vitro* indicam que o CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 podem também catalizar a via metabólica principal, mas os seus efeitos quantitativos *in vivo* não foram estudadas.

No homem, foram identificados cinco metabolitos. O metabolito principal é o derivado ácido 6'-carboxílico do etoricoxib, que é formado pela oxidação adicional do derivado 6'-hidrometilo. Estes metabolitos principais ou não demonstram actividade mensurável, ou são apenas pouco activos como inibidores da COX-2. Nenhum destes metabolitos inibe a COX-1.

Eliminação

Após a administração a indivíduos saudáveis de uma dose intravenosa única de 25 mg de etoricoxib marcada radioactivamente, 70 % da radioactividade foi recuperada na urina e 20 % nas fezes, na sua maioria como metabolitos. Menos de 2 % foi recuperado como fármaco inalterado.

A eliminação do etoricoxib ocorre quase exclusivamente através de metabolização, seguida de excreção renal. As concentrações do etoricoxib no estado de equilíbrio são atingidas ao fim de sete dias de administração diária única de 120 mg, com uma relação de acumulação de aproximadamente 2, correspondendo a uma semi-vida de aproximadamente 22 horas. Estimou-se que a depuração plasmática é aproximadamente de 50 ml/min após a administração intravenosa de uma dose de 25 mg.

Características dos doentes

Idosos: A farmacocinética nos idosos (idade igual ou superior a 65 anos) é semelhante à dos jovens.

Sexo: A farmacocinética do etoricoxib é semelhante em homens e mulheres.

Insuficiência hepática: Os doentes com disfunção hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh) a quem se administrou 60 mg de etoricoxib uma vez por dia apresentaram uma AUC média aproximadamente 16 % superior à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou o mesmo regime posológico. Os doentes com disfunção hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh) a quem se administrou 60 mg de etoricoxib **em dias alternados** apresentaram uma AUC média semelhante à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou uma dose de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia. Não existem dados clínicos ou farmacocinéticos em doentes com disfunção hepática grave (≥ 10 na escala de Child-Pugh) (Ver 4.2 e 4.3).

Insuficiência renal: A farmacocinética de uma dose única de 120 mg de etoricoxib em doentes com insuficiência renal moderada a grave e em doentes com doença renal avançada a fazer hemodiálise não foi significativamente diferente da dos indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribuiu de forma insignificante para a eliminação (depuração da creatinina da diálise aproximadamente de 50 ml/min) (Ver 4.3 e 4.4).

Doentes pediátricos: Não foi estudada a farmacocinética do etoricoxib em doentes pediátricos (< 12 anos de idade).

Num estudo de farmacocinética (n=16) efectuado em adolescentes (com idades entre 12 e 17 anos), a farmacocinética nos adolescentes que pesavam entre 40 e 60 kg a quem se administrou 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, e nos adolescentes > 60 kg a quem se administrou 90 mg de etoricoxib uma vez por dia, foi semelhante à farmacocinética nos adultos a quem se administrou 90 mg de etoricoxib uma vez por dia. Não foram estabelecidas a segurança nem a eficácia do etoricoxib em doentes pediátricos (Ver 4.2, *Uso pediátrico*).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o etoricoxib demonstrou não ser genotóxico. O etoricoxib não foi carcinogénico nos ratinhos. Os ratos desenvolveram adenomas hepatocelulares e das células

foliculares da tiróide com doses superiores a 2 vezes a dose diária recomendada no homem [90 mg], com base na exposição sistémica decorrente da administração diária durante aproximadamente dois anos. Os adenomas hepatocelulares e das células foliculares da tiróide observados em ratos são considerados como uma consequência do mecanismo específico do rato relacionado com a indução enzimática do CYP hepático. O etoricoxib não demonstrou causar indução enzimática do CYP3A no homem.

No rato, verificou-se aumento da toxicidade gastrointestinal do etoricoxib com o aumento da dose e com o tempo de exposição. No estudo de toxicidade de 14 semanas, o etoricoxib causou úlceras gastrointestinais em exposições superiores às observadas no homem com a dose terapêutica. No estudo de toxicidade de 53 e 106 semanas, foram também observadas úlceras gastrointestinais em exposições comparáveis às observadas no homem com a dose terapêutica. Nos cães, as anomalias renais e gastrointestinais foram observadas com exposições elevadas.

O etoricoxib não foi teratogénico nos estudos de toxicidade reprodutivos em ratos com doses de 15 mg/kg/dia (isto representa aproximadamente 1,5 vezes a dose diária recomendada no homem [90 mg] com base na exposição sistémica). Nos coelhos, não se observaram malformações fetais externas ou esqueléticas relacionadas com o tratamento. Nos coelhos tratados com etoricoxib observou-se uma baixa incidência de malformações cardiovasculares não relacionadas com a dose. Não está estabelecida a relação existente com o tratamento. Nos ratos e nos coelhos não foram observados efeitos embrionários/fetais com exposições sistémicas iguais ou inferiores às da dose diária recomendada no homem [90 mg]. Contudo, houve uma diminuição da sobrevivência embrionária/fetal com exposições iguais ou superiores a 1,5 vezes a exposição humana (ver 4.3 e 4.6).

O etoricoxib é excretado no leite de ratos lactantes em concentrações aproximadamente duas vezes superiores às plasmáticas. Houve uma diminuição no peso corporal das crias após a exposição das crias ao leite de progenitoras às quais se administrou etoricoxib durante o aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo: Hidrogenofosfato de cálcio (anidro), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina.

Revestimento do comprimido: cera de carnaúba, lactose monohidratada, hipromelose, dióxido de titânio (E-171), triacetato de glicerol. Os comprimidos de 60 mg e 120 mg contêm também laca de indigo carmim (E132) e óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos: Manter o recipiente bem fechado.

Blisters: Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio em embalagens contendo 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 ou 100 comprimidos.

Blisters de alumínio/alumínio (doses unitárias) em embalagens de 50 ou 100 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), brancos, redondos, com sistema de fecho de polipropileno, branco, contendo 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A preencher localmente

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A preencher localmente

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mês Dia, Ano

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Mês Dia, Ano