

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN y TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y EN NORUEGA E ISLANDIA**

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien AUSTRIA	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Flogoxxa	25 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Flogoxxa	50 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxxdolor	25 mg	Comprimido	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxxdolor	50 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Países Bajos				
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Meroxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Meroxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Meroxx	25 ml/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxxalt	25 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxxalt	50 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Rofecoxib, MSD	25 mg	Comprimido	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Rofecoxib, MSD	50 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Ceoxxa	25 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Ceoxxa	50 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Bajos	Vioxxakut	50 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Francia				
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meoroxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meoroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meoroxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meoroxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Vioxx 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	D-85540 Haar Alemania				
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Grecia	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 Grecia	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Grecia	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 Grecia	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	14671 Nea Erythrea, Athens Grecia				
Grecia	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 Grecia	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Grecia	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 Grecia	Peroxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Grecia	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 Grecia	Peroxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Grecia	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	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Grecia				
Grecia	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 Grecia	Peroxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Vioxxakut	50 mg	Comprimido	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Bajos	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon,	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido				
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A.	Dolcoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia				
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Dolcoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Miraxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italia	Miraxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	25 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	50 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica				
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Flogoxxa	25 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Flogoxxa	50 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxxdolor	25 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxxdolor	50 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Balasys 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Balasys 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Balasys 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Ceox 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	25 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	12,5 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	12,5 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2003 P.C. Haarlem Países Bajos				
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx AC	25 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx AC	50 mg	Comprimido	Vía oral
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	Comprimido	Vía oral
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19	Acoxxin	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</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	12, 5 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
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	Suspensión oral	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2780-730 Paço d' Arcos Portugal				
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	25 mg	Comprimido	Vía oral
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	Suspensión oral	Vía oral
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	25 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Portugal	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19-	Dolocoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</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	Dolocoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
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	Comprimido	Vía oral
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	50 mg	Comprimido	Vía oral
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	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	25 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Movtor 25 mg	25 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Movtor 50 mg	50 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Ceoxx 25 mg	25 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Ceoxx 50 mg	50 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Recox 25 mg	25 mg	Comprimido	Vía oral
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	28027 Madrid España				
España	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid España	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	12,5 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxx	25 mg/ml	Suspensión oral	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2003 P.C. Haarlem Países Bajos				
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Vioxxakut	50mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	12,5 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Reino Unido				
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Movtor	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Movtor	50 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensión oral	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxxacute	25 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxxacute	50 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB Y VALDECOXIB

- INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la COX-2 celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib y valdecoxib constituyen una clase relativamente nueva de sustancias cuya acción farmacológica común es la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2. Los inhibidores de la COX-2 han sido introducidos en la práctica médica para el tratamiento de los pacientes con enfermedades degenerativas inflamatorias crónicas, por ejemplo la artritis reumatoide y la artrosis.

El rofecoxib y el celecoxib fueron los primeros autorizados en la UE para estas indicaciones, seguidos del rofecoxib para el tratamiento del dolor agudo y el dolor causado por dismenorrea primaria. En algunos Estados miembros se autorizó posteriormente el etoricoxib posteriormente para enfermedades reumáticas, como la artritis gotosa. El valdecoxib se autorizó para indicaciones reumáticas y para la dismenorrea primaria cuando ya se había iniciado el procedimiento de remisión. El parecoxib, un precursor del valdecoxib, administrado por vía intravenosa o intramuscular, se ha autorizado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Además, el celecoxib obtuvo una autorización en octubre de 2003 para una indicación como medicamento huérfano (poliposis adenomatosa familiar).

Los inhibidores de la COX-2 se han investigado en grandes estudios clínicos y en la actualidad se dispone de un gran volumen de datos toxicológicos, farmacológicos, clínicos y epidemiológicos sobre ellos. Cuando se autorizaron por primera vez, no había datos suficientes para demostrar un beneficio del tratamiento prolongado de los pacientes con artritis reumatoide y artrosis en comparación con los AINE tradicionales. Además, como ocurre con casi todas las nuevas entidades químicas introducidas en la práctica clínica general, se disponía de datos limitados sobre su tolerabilidad en condiciones normales de uso. Con respecto a esta cuestión, se han realizado y publicado grandes estudios clínicos (VIGOR: rofecoxib frente a naproxeno, CLASS: celecoxib frente a diclofenaco o ibuprofeno) en los que se administraron dosis elevadas, en particular para establecer su tolerabilidad digestiva.

En julio de 2002, Francia solicitó al CPMP un dictamen en aplicación del artículo 31 de la Directiva 2001/83 CE, modificada, sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o retirar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib tras una nueva evaluación del balance entre beneficio y riesgo de esta clase de productos.

El CPMP, en la reunión celebrada los días 23 a 25 de julio de 2002, decidió iniciar un procedimiento de remisión de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos que contienen inhibidores de COX-2 (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib). Las cuestiones que se identificaron tenían que ver con la seguridad digestiva y cardiovascular. En octubre de 2002, el CPMP formuló preguntas adicionales relacionadas con las reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxis y angioedema) y las reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa, en pacientes tratados con inhibidores de la COX-2.

- ASPECTOS RELATIVOS A LA EFICACIA

Se ha demostrado la eficacia del rofecoxib en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis, el dolor agudo y el dolor debido a la dismenorrea primaria. Su eficacia fue superior a la de placebo y similar a la de otros AINE no selectivos (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno) en entornos clínicos comparativos, con dosis equipotentes y la misma duración del tratamiento.

- CUESTIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD

Toxicidad digestiva

Los datos disponibles indican que no se ha podido demostrar un beneficio digestivo significativo y constante de los inhibidores de la COX-2 en comparación con los AINE tradicionales. Los datos clínicos que se han presentado específicamente sobre el rofecoxib señalan un beneficio digestivo comparable con el de naproxeno. No obstante, el beneficio de GI fue inferior al de diclofenac.

El CPMP ha decidido añadir una referencia general en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y en la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas del RCP de todos los inhibidores de la COX-2, para los pacientes con riesgo de complicaciones digestivas asociadas al uso de AINE.

No se sabe si el perfil de toxicidad digestiva de la combinación de los inhibidores de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico es inferior al de la combinación de los AINE tradicionales y el ácido acetilsalicílico, pero no existen evidencias indicativas de que sea superior. Basándose en los datos actuales sobre el rofecoxib, el CPMP ha solicitado que se actualice la información del producto para hacer referencia al posible aumento de la toxicidad digestiva en comparación con los inhibidores de la COX-2 o el ácido acetilsalicílico administrados solos.

Tras deliberar y considerar la evaluación de los datos presentados sobre los otros inhibidores de la COX-2, el CPMP ha decidido actualizar la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo del resumen de las características del producto (RCP) en lo que respecta al uso concomitante de todos los inhibidores de la COX-2, incluyendo una referencia general a la asociación entre estos agentes y el ácido acetilsalicílico.

Toxicidad cardiovascular

Los datos preclínicos disponibles cuestionan la seguridad cardiovascular (CV), en particular la relacionada con el infarto de miocardio (IM), si bien en muchas ocasiones se han obtenido resultados contradictorios. La diferente actividad antiplaquetaria de algunos AINE que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener relevancia clínica en los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas.

Parece apreciarse una tendencia diferente al aumento del riesgo cardiovascular, en particular el riesgo de IM, asociada al uso de celecoxib en comparación con el naproxeno. A diferencia de los AINE que inhiben la COX-1, los inhibidores de la COX-2, entre ellos el rofecoxib, carecen de efectos antiplaquetarios en dosis terapéuticas. Con respecto al riesgo CV, puede considerarse la posible existencia de una pequeña desventaja de los inhibidores de la COX-2 frente a los AINE tradicionales en términos de seguridad. Por consiguiente, el RCP de todos los inhibidores selectivos de la COX-2, entre ellos el rofecoxib, debe actualizarse en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, para hacer referencia a los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular o a los que estén recibiendo tratamiento con AAS en pequeñas dosis para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares.

Hipersensibilidad y reacciones cutáneas graves

En el caso de rofecoxib se ha observado en estudios clínicos un número limitado de reacciones cutáneas de hipersensibilidad. No han sido muy frecuentes las comunicaciones espontáneas sobre rofecoxib.

Además, se han notificado casos aislados de reacciones cutáneas adversas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, relacionadas con el rofecoxib. Las cifras absolutas y las estimaciones de la frecuencia señalan que estas reacciones adversas son muy raras y que su frecuencia no parece diferir significativamente de la observada con los AINE tradicionales.

Para asegurar que estas reacciones adversas graves potencialmente amenazadoras para la vida reciban atención en la práctica clínica, el CPMP ha decidido que se incluya una referencia general a la

hipersensibilidad y las reacciones cutáneas graves en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo del RCP de todos los inhibidores de la COX-2.

TEXTO ARMONIZADO DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO DE TODOS LOS INHIBIDORES DE LA COX-2

Tras examinar los datos facilitados en relación con el celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib, el CPMP ha aprobado un texto armonizado que debe incorporarse al RCP de todos los inhibidores de la COX-2 objeto de la presente remisión o afectados por la evaluación científica. El texto para el rofecoxib queda como sigue:

Sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”

Debido a la posibilidad de aumento de reacciones adversas con dosis mayores de rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, se evaluará a los pacientes después del aumento de dosis y, en ausencia de aumento de eficacia, se considerarán otras opciones terapéuticas (véase 4.2).

En pacientes tratados con rofecoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales para rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, cuando se toman concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Dado que rofecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, los tratamientos antiagregantes (p. ej., ácido acetil salicílico) no deben ser interrumpidos y si está indicado, el uso de antiagregantes debe tenerse en consideración en pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares u otros acontecimientos trombóticos o con riesgo de desarrollarlos (antecedentes de IM, angina, cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, operación de injerto de derivación coronaria u operación vascular periférica). Sin embargo, debe advertirse que el uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase 4.5 y 5.1).

Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes personales patológicos de cardiopatía isquémica debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2 indicado anteriormente. Deben tomarse las medidas apropiadas y debe considerarse la interrupción del tratamiento de rofecoxib si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de los síntomas clínicos específicos en estos pacientes.

Durante la vigilancia postcomercialización y en asociación con el uso de AINEs, incluyendo rofecoxib, se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase 4.8). En pacientes recibiendo rofecoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) (véase 4.8). Rofecoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”

Rofecoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

FUNDAMENTOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando lo siguiente:

- el Comité ha examinado la remisión efectuada conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- el Comité ha estimado que no deben añadirse nuevas contraindicaciones en ninguno de los Resúmenes de las Características del Producto;
- el Comité ha concluido que debe añadirse una referencia a la seguridad digestiva de los medicamentos que contienen celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib, principalmente en lo que respecta a la asociación con ácido acetilsalicílico;
- el Comité ha concluido que debe añadirse una referencia a la seguridad cardiovascular de los medicamentos que contienen celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib, principalmente en lo que respecta al riesgo de infarto de miocardio;
- el Comité ha concluido que debe añadirse o modificarse una referencia a las reacciones de hipersensibilidad y a las reacciones cutáneas graves observadas o potenciales a los medicamentos que contienen celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- el Comité, por tanto, juzga que el balance entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib sigue siendo favorable,

El CPMP recomienda en consecuencia que se mantengan las solicitudes/autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen celecoxib que figuran en el Anexo I para el alivio sintomático de la artrosis y la artritis reumatoide (AR), modificado conforme al RCP revisado que se recoge en el Anexo III.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA:

ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

DESPUÉS DE LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN, LAS AUTORIDADES COMPETENTES DE LOS ESTADOS MIEMBROS ACTUALIZARÁN CONVENIENTEMENTE LA INFORMACIÓN DEL PRODUCTO. POR TANTO, ESTE RCP PUEDE NO REPRESENTAR NECESARIAMENTE EL TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 25 mg Comprimidos

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 50 mg Comprimidos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg o 50 mg de rofecoxib.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido.

50 mg: Comprimidos redondos, de color naranja, <grabados con ‘MSD 744’ en una cara>.

25 mg: Comprimidos redondos, de color amarillo, <grabados con ‘MSD 741’ en una cara>.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio del dolor agudo.

Alivio del dolor debido a dismenorrea primaria.

4.2 Posología y forma de administración

<NOMBRE INVENTADO> se administra por vía oral.

<NOMBRE INVENTADO> puede tomarse con o sin alimentos.

<NOMBRE INVENTADO> no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, rofecoxib.

<NOMBRE INVENTADO> está indicado únicamente durante los periodos sintomáticos agudos (normalmente no más de 5 días). No se recomienda el uso crónico diario de <NOMBRE INVENTADO> 50 mg.

Dolor agudo

La dosis inicial recomendada es 50 mg una vez al día. Las dosis subsiguientes deben ser 25 o 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria recomendada es 50 mg.

Dismenorrea primaria

La dosis recomendada es 25 o 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria recomendada es 50 mg.

<NOMBRE INVENTADO> puede ser más eficaz en pacientes con dolor agudo de leve a moderadamente grave. En pacientes con dolor agudo intenso, <NOMBRE INVENTADO> ha demostrado disminuir el uso de estupefacientes aunque no es sustituto de éstos. (Véase 5.1).

Ancianos: en los ancianos (>65 años de edad), debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (25 mg al día). Se debe tener precaución al aumentar la dosis diaria de 25 mg a 50 mg en los ancianos.

Insuficiencia hepática: (véase 4.3).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min (véase 4.4 y 5.2). <NOMBRE INVENTADO> está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (véase 4.3).

Uso en pediatría: el uso de <NOMBRE INVENTADO> no está indicado en niños.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase 6.1).

Úlcera péptica activa o con hemorragia gastrointestinal (GI)

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Tercer trimestre del embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3)

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).

Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min

Enfermedad intestinal inflamatoria

Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III-IV).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a la posibilidad de aumento de reacciones adversas con dosis mayores de rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, se evaluará a los pacientes después del aumento de dosis y, en ausencia de aumento de eficacia, se considerarán otras opciones terapéuticas (véase 4.2).

En pacientes tratados con rofecoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales para rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, cuando se toman concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Dado que rofecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, los tratamientos antiagregantes (p. ej., ácido acetil salicílico) no deben ser interrumpidos y si está indicado, el uso de antiagregantes debe tenerse en consideración en pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares u otros acontecimientos trombóticos o con riesgo de desarrollarlos (antecedentes de IM, angina, cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, operación de injerto de derivación coronaria u operación vascular periférica). Sin embargo, debe

advertirse que el uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase 4.5 y 5.1).

Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes personales patológicos de cardiopatía isquémica debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2 indicado anteriormente. Deben tomarse las medidas apropiadas y debe considerarse la interrupción del tratamiento de rofecoxib si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de los síntomas clínicos específicos en estos pacientes.

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de rofecoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Hay que tener cuidado al iniciar el tratamiento con rofecoxib en pacientes con deshidratación considerable. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rofecoxib.

Se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con rofecoxib. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y se han visto con una frecuencia mayor en el uso crónico de rofecoxib y a dosis terapéuticas superiores. Los índices de notificación de hipertensión con rofecoxib han sido similares a o, en ocasiones, ligeramente superiores a los de algunos otros AINEs, a dosis comparables. Puesto que el tratamiento con rofecoxib puede causar retención de líquidos, debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. En esos pacientes rofecoxib debe ser iniciado a la dosis recomendada más baja. (Véase 4.5).

Debe mantenerse una supervisión médica adecuada cuando se utiliza rofecoxib en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca (véase 4.2 y 4.3).

Durante la vigilancia postcomercialización y en asociación con el uso de AINEs, incluyendo rofecoxib, se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase 4.8). En pacientes recibiendo rofecoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) (véase 4.8). Rofecoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Rofecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente rofecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (véase 4.5).

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir (véase 4.6, 5.1 y 5.3).

Se han comunicado elevaciones de la ALT y/o la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos de artrosis con rofecoxib. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya obtenido un resultado anormal de las pruebas de función hepática, debe ser evaluado por si dichos resultados anormales persisten. Si se detectan pruebas de función hepática anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), debe suspenderse el tratamiento con rofecoxib.

Pacientes pediátricos: rofecoxib no ha sido estudiado en niños y sólo debe utilizarse en pacientes adultos.

Los comprimidos de <NOMBRE INVENTADO> contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib se asoció a un aumento aproximado del 8 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Ha habido informes de incrementos en el INR, que condujeron a la interrupción del tratamiento con warfarina y en algunos casos sugirieron reversión de la anticoagulación, en pacientes que tomaban rofecoxib a dosis clínicas concomitantemente con warfarina. También ha habido casos aislados de aumentos en el INR en pacientes que toman rofecoxib y el anticoagulante fluindiona. Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente su tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando se inicie la terapia con rofecoxib o la dosis de rofecoxib se cambie (véase 4.4).

En pacientes con hipertensión leve a moderada, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib junto con un inhibidor de la ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg al día) durante 4 semanas se asoció con una pequeña atenuación del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2,8 mm Hg) en comparación con el inhibidor de la ECA solo. Al igual que con otros agentes que inhiben la ciclooxigenasa, en algunos pacientes con función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y rofecoxib puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman rofecoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de AINEs puede también reducir la eficacia antihipertensiva de los beta-bloqueantes y los diuréticos y los otros efectos de los diuréticos. No existen datos sobre la posible interacción de rofecoxib y beta-bloqueantes o diuréticos.

En el estado de equilibrio, rofecoxib 50 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico a dosis bajas. Debe evitarse la administración concomitante de rofecoxib con dosis más altas de ácido acetil salicílico o con otros AINEs.

El uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase 5.1).

La administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo y AINEs puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando rofecoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de rofecoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

La concentración plasmática de litio podría incrementarse por los AINEs. En la experiencia tras la comercialización de rofecoxib, ha habido informes de aumento de los niveles plasmáticos de litio.

Rofecoxib 12,5, 25, y 50 mg, administrada cada dosis una vez al día durante 7 días, no tuvo efecto significativo sobre la concentración plasmática de metotrexato medida mediante el Área Bajo la Curva_{0-24h} (ABC_{0-24h}) en pacientes tratados con dosis únicas semanales de metotrexato de 7,5 a 20 mg para el tratamiento de la artritis reumatoide. Rofecoxib 75 mg (dosis 3 a 6 veces superior a la recomendada para la artrosis) administrado una vez al día durante 10 días aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato (área bajo la curva_(0-24h) - ABC_(0-24h)) en un 23 % en pacientes con AR

tratados con metotrexato 7,5 mg a 15 mg/semana. Cuando se administren rofecoxib y metotrexato concomitantemente se debe considerar una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato.

No se ha observado interacción con digoxina en estudios farmacocinéticos. Sin embargo, los pacientes con riesgo elevado de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administran concomitantemente rofecoxib y digoxina.

Los datos *in vivo* relativos a las interacciones rofecoxib/warfarina y rofecoxib/teofilina sugieren que rofecoxib puede producir una modesta inhibición de la CYP1A2. Debe tenerse precaución cuando se administre rofecoxib simultáneamente con otros fármacos metabolizados principalmente por la CYP1A2 (p. ej. tacrina, zileutón, olanzapina y clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 y 50 mg administrados una vez al día durante 7 días aumentaron las concentraciones plasmáticas de teofilina ($AUC_{(0-\infty)}$) entre un 38 y un 60% en sujetos sanos a los que se administró una dosis única de 300 mg de teofilina. Cuando se inicie o se cambie el tratamiento con rofecoxib en pacientes tratados con teofilina, se debe considerar una monitorización adecuada de las concentraciones plasmáticas de teofilina.

La capacidad de rofecoxib para inhibir o inducir la actividad de la CYP3A4 se investigó en estudios en seres humanos mediante la prueba de midazolam oral y la prueba del aliento con eritromicina intravenosa. Rofecoxib (25 mg diarios durante 12 días) produjo una modesta inducción del metabolismo de midazolam catalizado por la CYP3A4, reduciendo el ABC de midazolam en un 30%. Esta reducción se debe principalmente al aumento del metabolismo de primer paso a través de la inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal por rofecoxib. Comparado con placebo, rofecoxib (75 mg diarios durante 14 días) no produjo ningún efecto significativo en la desmetilación de eritromicina, indicando que no hay inducción de la actividad de la CYP3A4 hepática.

Aunque rofecoxib produce una modesta inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal, no cabe esperar que la farmacocinética de los fármacos que se metabolizan principalmente por la CYP3A4 se vea afectada en un grado clínicamente significativo. No obstante, debe tenerse precaución cuando se prescriban conjuntamente sustratos de la CYP3A4.

En estudios de interacción farmacológica, rofecoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona o anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1).

En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que rofecoxib inhiba los citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1, aunque no se dispone de datos *in vivo*.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de rofecoxib

La vía principal del metabolismo de rofecoxib es la reducción que produce *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). En ausencia de inductores potentes del citocromo P450 (CYP), el metabolismo catalizado por la CYP no es la vía dominante del metabolismo de rofecoxib.

No obstante, la administración conjunta de rofecoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas de la CYP, produjo una disminución aproximada del 50% en las concentraciones plasmáticas de rofecoxib. Por tanto, el uso de la dosis más alta recomendada para cada indicación de rofecoxib debe considerarse cuando rofecoxib se administra conjuntamente con inductores potentes del metabolismo hepático.

La administración de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) no afectó a la farmacocinética plasmática de rofecoxib. La cimetidina o los antiácidos no afectan a la farmacocinética de rofecoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir (véase 5.1).

Está contraindicado el uso de rofecoxib en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso (véase 4.3).

El uso de rofecoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para la paciente justifique el riesgo potencial para el feto (véase 5.3).

Madres lactantes

Se desconoce si rofecoxib se excreta por la leche humana. Rofecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usan rofecoxib no deben alimentar al pecho. (Véase 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman rofecoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En estudios clínicos, se evaluó la seguridad de rofecoxib en aproximadamente 11.800 individuos.

Aproximadamente 1.200 pacientes fueron tratados con rofecoxib en estudios clínicos de analgesia. Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas con una incidencia mayor al 1% y mayor que placebo en estudios clínicos de analgesia en pacientes tratados con 50 mg o 25 mg de rofecoxib entre 1 y 5 días: mareos, diarrea, diaforesis, dispepsia.

Aproximadamente 9.800 pacientes fueron tratados con rofecoxib en estudios clínicos de artrosis y artritis reumatoide. Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas con una incidencia mayor que placebo en estos estudios clínicos en pacientes tratados con 12,5 mg o 25 mg de rofecoxib durante un período de hasta 6 meses o en la experiencia tras la comercialización.

[Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes ($\geq$ 1/100, <1/10) Infrecuentes ($\geq$ 1/1.000, <1/100) Raras ($\geq$ 1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000 incluyendo casos aislados)]

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Frecuentes: descenso del hematócrito.

Infrecuentes: disminución de la hemoglobina, disminución de eritrocitos, disminución de leucocitos.

Muy raras: anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafiláticas/anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Infrecuentes: ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: ansiedad, confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

Infrecuentes: insomnio, somnolencia, vértigo.

Muy raras: empeoramiento de la epilepsia, parestesia, meningitis aséptica.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Infrecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Raras: insuficiencia cardíaca congestiva.

Muy raras: palpitaciones, infarto de miocardio, edema pulmonar.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Muy raras: accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Infrecuentes: disnea.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos digestivos:

Frecuentes: dolor abdominal, pirosis, molestias epigástricas, diarrea, náuseas, dispepsia.

Infrecuentes: distensión abdominal, estreñimiento, úlceras bucales, vómitos, síntomas de gas digestivo, reflujo ácido.

Raras: úlceras pépticas, perforación gastrointestinal y sangrado (principalmente en pacientes ancianos), gastritis.

Muy raras: empeoramiento de enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.

Infrecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina.

Muy raras: hepatotoxicidad incluyendo hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática. (Véase 4.4).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito, erupción.

Infrecuentes: dermatitis atópica.

Muy raras: alopecia, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Infrecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: aumento del BUN, aumento de la creatinina sérica, proteinuria.

Muy raras: hiperpotasemia, insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, generalmente reversible tras la retirada del tratamiento (véase 4.4), nefritis intersticial.

Aparato reproductor y trastornos mamarios:

Muy raras: trastornos menstruales.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

Infrecuentes: astenia/fatiga, dolor torácico.

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes tratados con rofecoxib durante 1 año o más.

Se ha comunicado síndrome nefrótico en asociación con el uso de otros AINEs y no se puede excluir para rofecoxib.

4.9 Sobredosificación

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de rofecoxib de hasta 1.000 mg y de dosis múltiples de hasta 250 mg/día durante 14 días no produjo toxicidad significativa.

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, utilizar la monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo si es necesario.

Rofecoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antireumáticos, no esteroideos, coxibes.

Código ATC: M01 AH02

Rofecoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 no se ha documentado en seres humanos con ninguna dosis de rofecoxib. Según los datos *in vitro*, la inhibición de la COX-1 puede producirse durante la administración crónica de rofecoxib a >250 mg por día.

Los efectos antiinflamatorios de rofecoxib se demostraron en modelos estándar animales, utilizados para evaluar los AINEs.

A lo largo de estudios de farmacología clínica, en comparación con placebo, rofecoxib produjo una inhibición de la COX-2 dosis-dependiente con dosis diarias de 12,5 mg y 25 mg inhibiendo la COX-2 en ~70%, mientras que rofecoxib a dosis diarias de 375 mg y una dosis única de 1.000 mg inhibió la COX-2 en ~95%. No hubo inhibición de la COX-1 relacionada con la dosis en comparación con placebo. Rofecoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

Un gran estudio clínico (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada para el uso crónico) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos trombo-embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en

los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes - años comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes - años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos. (Véase 4.4). Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

En estudios clínicos, rofecoxib alivió el dolor en modelos analgésicos agudos de dolor dental posoperatorio, dolor quirúrgico posortopédico y dismenorrea primaria. El comienzo de la analgesia con una dosis única de 50 mg de rofecoxib se produjo en un plazo de 45 minutos y se prolongó durante 24 horas después de la administración. En estudios clínicos multidosis, de hasta 5 días de duración, de dolor quirúrgico posortopédico y dolor por dismenorrea primaria, después de una dosis inicial de 50 mg, de 25 a 50 mg de rofecoxib una vez al día fue efectivo en el alivio del dolor. En el estudio del dolor quirúrgico posortopédico, que evaluó el dolor de moderado a intenso después de cirugía mayor ortopédica (p. ej., artroplastia de rodilla total o artroplastia de cadera) y que incluyó a un total de 218 pacientes, el 20% de los cuales experimentó dolor intenso antes de la dosis, el uso de rofecoxib redujo significativamente el uso de estupefacientes en comparación con placebo. Rofecoxib no ha sido estudiado en un modelo de dolor visceral puro o en cirugía mayor abdominal o torácica.

En un análisis combinado y predefinido de dos estudios de endoscopia de 24 semanas de duración en pacientes con artrosis, los porcentajes de pacientes en los que se detectaron úlceras gastroduodenales mediante endoscopia fueron similares en el grupo placebo y en los tratados con rofecoxib 25 mg y 50 mg al día a las 12 semanas. En cada uno de estos estudios, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales fue significativamente menor a lo largo de 12 y 24 semanas en pacientes tratados con rofecoxib que en los tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día.

En un estudio endoscópico adicional de 12 semanas en pacientes con artrosis, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales detectadas mediante endoscopia fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) más rofecoxib 25 mg al día que en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) sola, y similar a la de los pacientes tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día solo. En pacientes de 65 años de edad y mayores, el grupo de rofecoxib y ácido acetil salicílico a dosis bajas mostró un aumento del doble en la frecuencia de úlceras endoscópicas comparado con pacientes más jóvenes. No se han estudiado pacientes en tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis bajas más ibuprofeno.

En un análisis combinado y predefinido de ocho estudios clínicos, la incidencia acumulada de PUHs gastrointestinales altas confirmadas en pacientes tratados con rofecoxib fue significativamente menor que la incidencia combinada acumulada observada en pacientes tratados con AINEs utilizados como agentes de comparación (diclofenaco 50 mg tres veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día y nabumetona 1.500 mg al día. Estos resultados se indujeron principalmente por la experiencia con ibuprofeno 800 mg tres veces al día. A una dosis de 50 mg, la incidencia de PUHs fue numéricamente superior en comparación con 25 mg, sin embargo, fue menor que el riesgo con datos combinados en AINEs utilizados en estos estudios. El número de retiradas por reacciones adversas gastrointestinales a lo largo de 12 meses fue menor con rofecoxib. Las incidencias de un grupo predefinido de acontecimientos adversos gastrointestinales relacionados con el fármaco fueron menores con rofecoxib a lo largo de 12 meses; este efecto fue mayor durante los primeros 6 meses.

Se observó una reducción similar en la incidencia de PUHs en el ensayo clínico extenso (aproximadamente 8000 pacientes) realizado en pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes que requerían ácido acetil salicílico para la profilaxis cardiovascular se excluyeron del estudio. El uso de rofecoxib 50 mg una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada para el uso crónico) comparado con naproxeno 500 mg dos veces al día se asoció con reducciones significativas en los índices de acontecimientos gastrointestinales: PUHs (2,08 acontecimientos por 100 pacientes-años frente a 4,49 acontecimientos por 100 pacientes-años), PUHs complicadas (0,59 por 100 pacientes-años frente a 1,37 por 100 pacientes-años) y hemorragias gastrointestinales superiores o inferiores (1,15 por 100 pacientes-años frente a 3,04 por 100 pacientes-años).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, rofecoxib se absorbe bien a las dosis recomendadas de 25 mg y 50 mg. La biodisponibilidad oral media es aproximadamente del 93 %. Tras administrar 25 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{\max}$ = 0,305 mcg/ml) se observó aproximadamente entre las 2 a 4 horas ($T_{\max}$) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{24h}) fue de 3,87 mcg·h/ml.

La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la farmacocinética de rofecoxib.

Distribución

Rofecoxib se encuentra unido a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 85 % a concentraciones de 0,05 mcg/ml a 25 mcg/ml. El volumen de distribución (V_{dss}) es de unos 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg) en seres humanos.

Rofecoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

Rofecoxib es intensamente metabolizado, de forma que el ~1% de la dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica es la reducción hepática, para producir *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos) y no la oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Se han identificado seis metabolitos en el hombre. Los principales fueron *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos), responsables de aproximadamente el 56 % de la radiactividad recuperada en orina y el metabolito 5-hidroxi-glucurónido, responsable de otro 9 % adicional. Estos metabolitos principales no demostraron actividad medible como inhibidores de la ciclooxigenasa, o fueron sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una dosis radiomarcada de 125 mg de rofecoxib a sujetos sanos, se recuperó el 72 % de la radiactividad en orina y el 14 % en heces.

La eliminación de rofecoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de rofecoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de 4 días tras la administración de una dosis única diaria de 25 mg, con un cociente de acumulación del 1,7 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de ~17 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático es de unos 120 ml/min para una dosis de 25 mg.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes. La exposición sistémica es ~ 30 % mayor en los ancianos que en los jóvenes.

Sexo: la farmacocinética de rofecoxib es comparable en varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 25 mg de rofecoxib presentaron un ABC medio similar a la de sujetos sanos a los que se administró la misma dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) tuvieron un ABC medio aproximadamente un 69 % mayor que los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. No hay

datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación > 9 en la clasificación de Child-Pugh). (Véase 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 50 mg de rofecoxib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis ~40 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de rofecoxib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que rofecoxib no es genotóxico, mutagénico ni carcinogénico.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas, rofecoxib causó úlceras intestinales a dosis comparables y ligeramente superiores a la dosis crónica terapéutica humana para la artrosis, basado en la exposición sistémica. A exposiciones varias veces superiores al nivel terapéutico humano, se indujo en la rata basofilia renal tubular y a exposiciones más altas se indujo necrosis renal papilar. A exposiciones altas se observaron también en el perro anormalidades renales y gastrointestinales.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción mostraron que rofecoxib (a dosis < 1 vez la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica) disminuyó la fertilidad y la supervivencia embrio/fetal en la rata. Se observó también una disminución en el diámetro del conducto arterioso relacionado con el tratamiento, hecho que se conoce que está asociado a los AINEs. Estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas y conejos han demostrado que no hay evidencia de anormalidades del desarrollo a dosis de hasta 50 mg/kg/día (en ratas esto representa ~10 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica). (Véase 4.3 y 4.6). En conejos, sin embargo, no se determinó el perfil metabólico, por tanto es difícil realizar una evaluación de la relevancia clínica del modelo de conejo.

Los datos de un estudio de amamantamiento cruzado evidenciaron toxicidad en las crías, probablemente como consecuencia de la exposición a la leche de los animales madres tratados. (Véase 4.6).

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, croscarmelosa sódica, estearato magnésico, óxido férrico amarillo (E172) y óxido férrico rojo (E172) (sólo en la dosis de 50 mg).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren precauciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters opacos de PVC/aluminio en envases que contienen 2 (sólo en la dosis de 50 mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 o 30 comprimidos.

Blisters opacos de PVC/aluminio (unidosis) en envases de 50 o 500 comprimidos.

Frascos de HDPE redondos, blancos con cierre no a prueba de niños, de polipropileno blanco que contienen 100 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.
Josefa Valcárcel, 38. 28027 – MADRID.

8. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

<NOMBRE INVENTADO>25 mg: 64.676

<NOMBRE INVENTADO>50 mg: 64.677

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/REVALIDACION DE LA AUTORIZACION

20 de julio de 2001.

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)>12,5 mg Comprimidos

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)>25 mg Comprimidos

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 12,5 mg o 25 mg de rofecoxib.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido.

12,5 mg: Comprimido redondo, de color crema/blanquecino, con concavidad poco profunda, <grabado con 'MSD 74' en una cara y <NOMBRE INVENTADO> en la otra>.

25 mg: Comprimido redondo, de color amarillo, <grabado con 'MSD 110' en una cara y <NOMBRE INVENTADO> en la otra>.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

<NOMBRE INVENTADO> se administra por vía oral.

<NOMBRE INVENTADO> puede tomarse con o sin alimentos.

<NOMBRE INVENTADO> no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, rofecoxib.

Artrosis

La dosis inicial recomendada para adultos es de 12,5 mg una vez al día. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, un aumento de la dosis hasta 25 mg al día puede aumentar la eficacia. No debe superarse la dosis de 25 mg al día.

Para la dosis de 12,5 mg una vez al día, también hay disponible un comprimido de 12,5 mg.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. En pacientes con artritis reumatoide (AR), no se ha observado eficacia adicional significativa con la dosis diaria de 50 mg una vez al día en comparación con la dosis de 25 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 25 mg.

Para la dosis de 25 mg una vez al día, también hay disponible un comprimido de 25 mg.

Ancianos: en los ancianos (> 65 años de edad), debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (12,5 mg al día). Se debe tener precaución al aumentar la dosis diaria de 12,5 mg a 25 mg en los ancianos.

Insuficiencia hepática: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica 25-35 g/l) no debe superarse la dosis más baja recomendada de 12,5 mg una vez al día. La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se aconseja precaución (véase 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con artrosis con aclaramiento renal de creatinina de 30-80 ml/min (véase 4.4 y 5.2). Actualmente, solo hay datos limitados de pacientes con artritis reumatoide con aclaramiento renal de creatinina de 30-80 ml/min.

Uso en pediatría: el uso de <NOMBRE INVENTADO> no está indicado en niños.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase 6.1).

Úlcera péptica activa o con hemorragia gastrointestinal (GI).

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Tercer trimestre del embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3)

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh $\geq$ 10)

Aclaramiento de creatinina renal estimado < 30 ml/min

Enfermedad intestinal inflamatoria

Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III-IV).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a la posibilidad de aumento de reacciones adversas con dosis mayores de rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, se evaluará a los pacientes después del aumento de dosis y, en ausencia de aumento de eficacia, se considerarán otras opciones terapéuticas (véase 4.2).

En pacientes tratados con rofecoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales para rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, cuando se toman concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Dado que rofecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, los tratamientos antiagregantes (p. ej., ácido acetil salicílico) no deben ser interrumpidos y si está indicado, el uso de antiagregantes debe tenerse en consideración en pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares u otros acontecimientos trombóticos o con riesgo de desarrollarlos (antecedentes de IM, angina,

cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, operación de injerto de derivación coronaria u operación vascular periférica). Sin embargo, debe advertirse que el uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase 4.5 y 5.1).

Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes personales patológicos de cardiopatía isquémica debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2 indicado anteriormente. Deben tomarse las medidas apropiadas y debe considerarse la interrupción del tratamiento de rofecoxib si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de los síntomas clínicos específicos en estos pacientes.

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de rofecoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Hay que tener cuidado al iniciar el tratamiento con rofecoxib en pacientes con deshidratación considerable. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rofecoxib.

Se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con rofecoxib. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y se han visto con una frecuencia mayor en el uso crónico de rofecoxib y a dosis terapéuticas superiores. Los índices de notificación de hipertensión con rofecoxib han sido similares a 0, en ocasiones, ligeramente superiores a los de algunos otros AINEs, a dosis comparables. Puesto que el tratamiento con rofecoxib puede causar retención de líquidos, debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. En esos pacientes rofecoxib debe ser introducido a la dosis recomendada más baja. (Véase 4.5)

Debe mantenerse una supervisión médica adecuada cuando se utiliza rofecoxib en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Durante la vigilancia postcomercialización y en asociación con el uso de AINEs, incluyendo rofecoxib, se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase 4.8). En pacientes recibiendo rofecoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) (véase 4.8). Rofecoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Rofecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente rofecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (véase 4.5).

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir (véase 4.6, 5.1 y 5.3).

Se han comunicado elevaciones de la ALT y/o la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos con rofecoxib.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya obtenido un resultado anormal de las pruebas de función hepática, debe ser evaluado por si dichos resultados anormales persisten. Si se detecta que los resultados de las pruebas de función hepática se mantienen

anormales (tres veces el límite superior de la normalidad), debe suspenderse el tratamiento con rofecoxib.

Pacientes pediátricos: rofecoxib no ha sido estudiado en niños, y sólo debe utilizarse en pacientes adultos.

Los comprimidos de <NOMBRE INVENTADO> contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib se asoció a un aumento aproximado del 8 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Ha habido informes de incrementos en el INR, que condujeron a la interrupción del tratamiento con warfarina y en algunos casos sugirieron reversión de la anticoagulación, en pacientes que tomaban rofecoxib a dosis clínicas concomitantemente con warfarina. También ha habido casos aislados de aumentos en el INR en pacientes que toman rofecoxib y el anticoagulante fluindiona. Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con rofecoxib se inicie o la dosis de rofecoxib se cambie (véase 4.4).

En pacientes con hipertensión leve a moderada, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib junto con un inhibidor de la ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg al día) durante 4 semanas se asoció con una pequeña atenuación del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2,8 mm Hg) en comparación con el inhibidor de la ECA solo. Al igual que con otros agentes que inhiben la ciclooxigenasa, en algunos pacientes con función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y rofecoxib puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman rofecoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de AINEs puede también reducir la eficacia antihipertensiva de los beta-bloqueantes y los diuréticos, y los otros efectos de los diuréticos. No existen datos sobre la posible interacción de rofecoxib y beta-bloqueantes o diuréticos.

En el estado de equilibrio, rofecoxib 50 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico a dosis bajas. Debe evitarse la administración concomitante de rofecoxib con dosis más altas de ácido acetil salicílico o con otros AINEs.

El uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase la sección 5.1).

La administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo y AINEs puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando rofecoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de rofecoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

La concentración plasmática de litio podría incrementarse por los AINEs. En la experiencia tras la comercialización de rofecoxib, ha habido informes de aumento de los niveles plasmáticos de litio.

<NOMBRE INVENTADO> 12,5, 25, y 50 mg, administrada cada dosis una vez al día durante 7 días, no tuvo efecto significativo sobre la concentración plasmática de metotrexato medida mediante el Área Bajo la Curva_{0-24h} (ABC_{0-24h}) en pacientes tratados con dosis únicas semanales de metotrexato de 7,5 a 20 mg para el tratamiento de la artritis reumatoide. Rofecoxib 75 mg (dosis 3 a 6 veces superior a la recomendada para la artrosis) administrado una vez al día durante 10 días aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato (ABC_{0-24h}) en un 23 % en pacientes con AR tratados con metotrexato 7,5 mg a 15 mg/semana. Cuando se administren rofecoxib y metotrexato concomitantemente se debe considerar una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato.

No se ha observado interacción con digoxina en estudios farmacocinéticos. Sin embargo, los pacientes con riesgo elevado de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administran concomitantemente rofecoxib y digoxina.

Los datos *in vivo* relativos a las interacciones rofecoxib/warfarina y rofecoxib/teofilina sugieren que rofecoxib puede producir una modesta inhibición de la CYP1A2. Debe tenerse precaución cuando se administre rofecoxib simultáneamente con otros fármacos metabolizados principalmente por la CYP1A2 (p. ej. tacrina, zileutón, olanzapina y clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 y 50 mg administrados una vez al día durante 7 días aumentaron las concentraciones plasmáticas de teofilina (AUC_(0-∞)) entre un 38 y un 60 % en sujetos sanos a los que se administró una dosis única de 300 mg de teofilina. Cuando se inicie o se cambie el tratamiento con rofecoxib en pacientes tratados con teofilina, se debe considerar una monitorización adecuada de las concentraciones plasmáticas de teofilina.

La capacidad de rofecoxib para inhibir o inducir la actividad la CYP3A4 se investigó en estudios en seres humanos mediante la prueba de midazolam oral y la prueba del aliento con eritromicina intravenosa. Rofecoxib (25 mg diarios durante 12 días) produjo una modesta inducción del metabolismo de midazolam catalizado por la CYP3A4, reduciendo el ABC de midazolam en un 30 %. Esta reducción se debe principalmente al aumento del metabolismo de primer paso a través de la inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal por rofecoxib. Comparado con placebo, rofecoxib (75 mg diarios durante 14 días) no produjo ningún efecto significativo en la desmetilación de eritromicina, indicando que no hay inducción de la actividad de la CYP3A4 hepática.

Aunque rofecoxib produce una modesta inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal, no cabe esperar que la farmacocinética de los fármacos que se metabolizan principalmente por la CYP3A4 se vea afectada en un grado clínicamente significativo. No obstante, debe tenerse precaución cuando se prescriban conjuntamente sustratos de la CYP3A4.

En estudios de interacción farmacológica, rofecoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona o anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1).

En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que rofecoxib inhiba los citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1, aunque no se dispone de datos *in vivo*.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de rofecoxib

La vía principal del metabolismo de rofecoxib es la reducción que produce *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). En ausencia de inductores potentes del citocromo P450 (CYP), el metabolismo catalizado por el CYP no es la vía dominante del metabolismo de rofecoxib.

No obstante, la administración conjunta de rofecoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución aproximada del 50 % en las concentraciones plasmáticas de rofecoxib. Por tanto, el uso de la dosis de 25 mg de rofecoxib debe considerarse cuando rofecoxib se administra conjuntamente con inductores potentes del metabolismo hepático.

La administración de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) no afectó a la farmacocinética plasmática de rofecoxib. La cimetidina o los antiácidos no afectan a la farmacocinética de rofecoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir (véase 5.1).

Está contraindicado el uso de rofecoxib en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso (véase 4.3).

El uso de rofecoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para el paciente justifique el riesgo potencial para el feto (véase 5.3).

Madres lactantes

Se desconoce si rofecoxib se excreta por la leche humana. Rofecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usan rofecoxib no deben alimentar al pecho (véase 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman rofecoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de rofecoxib fue evaluada en estudios clínicos en aproximadamente 11.600 individuos, incluyendo 1.000 pacientes tratados durante un año o más.

En estudios clínicos en artrosis y artritis reumatoide realizados en pacientes tratados con 12,5 mg o 25 mg de rofecoxib durante un período de hasta 6 meses o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las reacciones adversas siguientes, con una incidencia mayor que placebo:

[*Muy frecuentes* ($>1/10$) *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) *Infrecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) *Raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) *Muy raras* ($< 1/10.000$ incluyendo casos aislados)]

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Frecuentes: descenso del hematócrito.

Infrecuentes: disminución de la hemoglobina, disminución de eritrocitos, disminución de leucocitos.

Muy raras: anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafiláticas/anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Infrecuentes: ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: ansiedad, confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

Infrecuentes: insomnio, somnolencia, vértigo.

Muy raras: empeoramiento de la epilepsia, parestesia, meningitis aséptica.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Infrecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Raras: insuficiencia cardíaca congestiva.

Muy raras: palpitaciones, infarto de miocardio, edema pulmonar.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Muy raras: accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Infrecuentes: disnea.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos digestivos:

Frecuentes: dolor abdominal, pirosis, molestias epigástricas, diarrea, náuseas, dispepsia.

Infrecuentes: distensión abdominal, estreñimiento, úlceras bucales, vómitos, síntomas de gas digestivo, reflujo ácido.

Raras: úlceras pépticas, perforación gastrointestinal y sangrado (principalmente en pacientes ancianos), gastritis.

Muy raras: empeoramiento de enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.

Infrecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina.

Muy raras: hepatotoxicidad incluyendo hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática. (Véase 4.4).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito, erupción.

Infrecuentes: dermatitis atópica.

Muy raras: alopecia, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Infrecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: aumento del BUN, aumento de la creatinina sérica, proteinuria.

Muy raras: hiperpotasemia, insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, generalmente reversible tras la retirada del tratamiento (véase 4.4), nefritis intersticial.

Aparato reproductor y trastornos mamarios:

Muy raras: trastornos menstruales.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

Infrecuentes: astenia/fatiga, dolor torácico.

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes tratados con rofecoxib durante 1 año o más.

Se ha comunicado síndrome nefrótico en asociación con el uso de otros AINEs y no se puede excluir para rofecoxib.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de rofecoxib de hasta 1.000 mg y de dosis múltiples de hasta 250 mg/día durante 14 días no produjo toxicidad significativa.

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, utilizar la monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo si es necesario.

Rofecoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibes.

Código ATC: M01 AH02

Rofecoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) activo por vía oral dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 no se ha documentado en seres humanos con ninguna dosis de rofecoxib. Según los datos *in vitro*, la inhibición de la COX-1 puede producirse durante la administración crónica de rofecoxib a > 250 mg por día.

Los efectos antiinflamatorios de rofecoxib se demostraron en modelos estándar animales, utilizados para evaluar los AINEs.

A lo largo de estudios de farmacología clínica, en comparación con placebo, rofecoxib produjo una inhibición de la COX-2 dosis-dependiente con dosis diarias de 12,5 mg y 25 mg inhibiendo la COX-2 en ~70 %, mientras que rofecoxib a dosis diarias de 375 mg y una dosis única de 1.000 mg inhibió la COX-2 en ~95 %. No hubo inhibición de la COX-1 relacionada con la dosis en comparación con placebo. Rofecoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

Un gran estudio clínico (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos trombo-embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes - años comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes - años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede

tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos. (Véase 4.4). Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

Rofecoxib se estudió para el tratamiento sintomático de la artrosis. La valoración primaria de eficacia se hizo solo en las articulaciones de rodilla y cadera; no obstante, la población del estudio incluyó un 33 % de pacientes con artrosis concomitante de las articulaciones inter-falángicas, un 21 % con artrosis del pulgar y un 35 % con artrosis de columna. Después de una semana de tratamiento (tiempo de la primera determinación de eficacia), rofecoxib produjo una reducción significativa del dolor en pacientes con artrosis. No se evaluaron tiempos inferiores a una semana. Por tanto, debe tenerse en cuenta el $T_{\max}$ de rofecoxib (de dos a cuatro horas) cuando se desee un comienzo de acción inmediato.

Se estudió rofecoxib 25 mg una vez al día para el tratamiento sintomático de la AR. En pacientes con AR, rofecoxib 25 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en las medidas de la respuesta relacionadas con la enfermedad, incluyendo valoraciones del dolor y de la función. Los efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de 12 semanas controlados con placebo. No se observó eficacia adicional significativa con la dosis de 50 mg una vez al día en comparación con la dosis de 25 mg una vez al día.

En un análisis combinado y predefinido de dos estudios de endoscopia de 24 semanas de duración en pacientes con artrosis, los porcentajes de pacientes en los que se detectaron úlceras gastroduodenales mediante endoscopia fueron similares en el grupo placebo y en los tratados con rofecoxib 25 mg y 50 mg al día a las 12 semanas. En cada uno de estos estudios, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales fue significativamente menor a lo largo de 12 y 24 semanas en pacientes tratados con rofecoxib que en los tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día. En un estudio endoscópico adicional de 12 semanas en pacientes con artrosis, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales detectadas mediante endoscopia fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) más rofecoxib 25 mg al día que en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) solo, y similar a la de los pacientes tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día solo. En pacientes de 65 años de edad y mayores, el grupo de rofecoxib y ácido acetil salicílico a dosis bajas mostró un aumento del doble en la frecuencia de úlceras endoscópicas comparado con pacientes más jóvenes. No se han estudiado pacientes en tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis bajas más ibuprofeno.

En un estudio de endoscopia en pacientes con AR, de 12 semanas de duración, doble ciego, placebo y activo-controlado la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales fue significativamente menor a lo largo de 12 semanas en los pacientes tratados con rofecoxib 50 mg una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) que en los pacientes tratados con naproxeno 500 mg dos veces al día.

En un análisis combinado y predefinido de ocho estudios clínicos, la incidencia acumulada de PUH gastrointestinales altas confirmadas en pacientes tratados con rofecoxib fue significativamente menor que la incidencia combinada acumulada observada en pacientes tratados con AINEs utilizados como agentes de comparación (diclofenaco 50 mg tres veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día y nabumetona 1.500 mg al día. Estos resultados se indujeron principalmente por la experiencia con ibuprofeno 800 mg tres veces al día. A una dosis de 50 mg, la incidencia de PUHs fue numéricamente superior en comparación con 25 mg, sin embargo, fue menor que el riesgo con datos combinados en AINEs utilizados en estos estudios. El número de retiradas por reacciones adversas gastrointestinales a lo largo de 12 meses fue menor con rofecoxib. Las incidencias de un grupo predefinido de acontecimientos adversos gastrointestinales relacionados con el fármaco fueron menores con rofecoxib a lo largo de 12 meses; este efecto fue mayor durante los primeros 6 meses.

Se observó una reducción similar en la incidencia de PUHs en un estudio clínico extenso (aproximadamente 8000 pacientes) realizado en pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes que requerían ácido acetil salicílico para la profilaxis cardiovascular se excluyeron del estudio. El uso de rofecoxib 50 mg una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) comparado con naproxeno 500 mg dos veces al día se asoció con reducciones significativas en los índices de acontecimientos gastrointestinales: PUHs (2,08 acontecimientos por 100 pacientes-años frente a 4,49 acontecimientos

por 100 pacientes-años), PUHs complicadas (0,59 por 100 pacientes-años frente a 1,37 por 100 pacientes-años) y hemorragias gastrointestinales superiores o inferiores (1,15 por 100 pacientes-años frente a 3,04 por 100 pacientes-años).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, rofecoxib se absorbe bien a las dosis recomendadas de 12,5 mg y 25 mg. La biodisponibilidad oral media es aproximadamente del 93 %. Tras administrar 25 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) se observó aproximadamente entre las 2 a 4 horas ($T_{\max}$) de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{24h}) fue de 3,87 µg•h/ml. Los comprimidos de <NOMBRE INVENTADO> y la suspensión oral de <NOMBRE INVENTADO> son bioequivalentes.

La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la farmacocinética de rofecoxib.

Distribución

Rofecoxib se encuentra unido a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 85 % a concentraciones de 0,05 µg/ml a 25 µg/ml. El volumen de distribución (V_{dss}) es de unos 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg) en seres humanos.

Rofecoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

Rofecoxib es intensamente metabolizado, de forma que el ~1 % de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica es la reducción hepática, para producir *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiacidos), y no la oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Se han identificado seis metabolitos en el hombre. Los principales fueron *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiacidos), responsables de aproximadamente el 56 % de la radiactividad recuperada en orina, y el metabolito 5-hidroxi-glucurónido, responsable de otro 9 % adicional. Estos metabolitos principales no demostraron actividad medible como inhibidores de la ciclooxigenasa, o fueron sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una dosis radiomarcada de 125 mg de rofecoxib a sujetos sanos, se recuperó el 72 % de la radiactividad en orina, y el 14 % en heces.

La eliminación de rofecoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de rofecoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de 4 días tras la administración de una dosis única diaria de 25 mg, con un cociente de acumulación del 1,7 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de ~17 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático es de unos 120 ml/min para una dosis de 25 mg.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes. La exposición sistémica es ~ 30 % mayor en los ancianos que en los jóvenes (véase 4.2).

Sexo: la farmacocinética de rofecoxib es comparable en varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 25 mg de rofecoxib presentaron un ABC medio similar a la de sujetos sanos a los que se administró la misma dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron

tratamiento diariamente con 12,5 mg durante diez días tuvieron un ABC medio en el estado de equilibrio aproximadamente un 55 % mayor que los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. La dosis máxima diaria de rofecoxib para pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica 25-35 g/l) debe ser de 12,5 mg. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación > 9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica <25 g/l). (Véase 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 50 mg de rofecoxib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis ~40 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de rofecoxib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que rofecoxib no es genotóxico, mutagénico ni carcinogénico.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas, rofecoxib causó úlceras intestinales a dosis comparables y ligeramente superiores a la dosis terapéutica humana, basado en la exposición sistémica. A exposiciones varias veces superiores al nivel terapéutico humano, se indujo en la rata basofilia renal tubular, y a exposiciones más altas se indujo necrosis renal papilar. A exposiciones altas se observaron también en el perro anormalidades renales y gastrointestinales.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción mostraron que rofecoxib (a dosis ≥ 2 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica) disminuyó la fertilidad y la supervivencia embrio/fetal en la rata. Se observó también una disminución en el diámetro del conducto arterioso relacionado con el tratamiento, hecho que se conoce que está asociado a los AINEs. Estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas y conejos han demostrado que no hay evidencia de anormalidades del desarrollo a dosis de hasta 50 mg/kg/día (en ratas esto representa ~29 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica). (Véase 4.3 y 4.6). En conejos, sin embargo, no se determinó el perfil metabólico, por tanto es difícil realizar una evaluación de la relevancia clínica del modelo de conejo.

Los datos de un estudio de amamantamiento cruzado evidenciaron toxicidad en las crías, probablemente como consecuencia de la exposición a la leche de los animales madres tratados. (Véase 4.6).

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, croscarmelosa sódica, estearato magnésico y óxido férrico amarillo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren precauciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blísters opacos de PVC/aluminio en envases que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 o 98 comprimidos.

Blisters opacos de PVC/aluminio (unidosis) en envases de 50 o 500 comprimidos.

Fascos de HDPE redondos, blancos con cierre no a prueba de niños, de polipropileno blanco que contienen 30 o 100 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No aplicable.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.
Josefa Valcárcel, 38. 28027 – MADRID.

8. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO> 12,5 mg Comprimidos: 62.781

<NOMBRE INVENTADO> 25 mg Comprimidos: 62.780

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION O DE LA RENOVACION DE LA AUTORIZACION

4 de junio de 1999.

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)>12,5 mg/5 ml Suspensión oral

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)>25 mg/5 ml Suspensión oral

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

12,5 mg/5 ml Suspensión oral

Cada 5 ml de suspensión oral contiene 12,5 mg de rofecoxib.

25 mg/5 ml Suspensión oral

Cada 5 ml de suspensión oral contiene 25 mg de rofecoxib.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Suspensión oral.

<NOMBRE INVENTADO> se presenta como suspensión opaca de color blanco a amarillo claro.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

<NOMBRE INVENTADO> se administra por vía oral.

<NOMBRE INVENTADO> puede tomarse con o sin alimentos.

<NOMBRE INVENTADO> no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo, rofecoxib.

Artrosis

La dosis inicial recomendada para adultos es de 12,5 mg una vez al día. En algunos pacientes, con alivio insuficiente de los síntomas, un aumento de la dosis hasta 25 mg al día puede aumentar la eficacia. No debe superarse la dosis de 25 mg al día.

Para la dosis de 12,5 mg una vez al día, también hay disponible una suspensión oral de 12,5 mg/5 ml.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. En pacientes con artritis reumatoide (AR), no se ha observado eficacia adicional significativa con la dosis diaria de 50 mg una vez al día en comparación con la dosis de 25 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 25 mg.

Para la dosis de 25 mg una vez al día, también hay disponible una suspensión oral de 25 mg/5 ml.

Ancianos: en los ancianos (>65 años de edad), debe utilizarse inicialmente la dosis más baja (12,5 mg al día). Se debe tener precaución al aumentar la dosis diaria de 12,5 mg a 25 mg en los ancianos.

Insuficiencia hepática: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica 25-35 g/l) no debe superarse la dosis más baja recomendada de 12,5 mg una vez al día. La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se aconseja precaución (véase 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con artrosis con aclaramiento renal de creatinina de 30-80 ml/min (véase 4.4 y 5.2). Actualmente, solo hay datos limitados de pacientes con artritis reumatoide con aclaramiento renal de creatinina de 30-80 ml/min.

Uso en pediatría: el uso de <NOMBRE INVENTADO> no está indicado en niños.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (véase 6.1).

Úlcera péptica activa o con hemorragia gastrointestinal (GI).

Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Tercer trimestre del embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3)

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10)

Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min

Enfermedad intestinal inflamatoria

Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III-IV).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a la posibilidad de aumento de reacciones adversas con dosis mayores de rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, se evaluará a los pacientes después del aumento de dosis y, en ausencia de aumento de eficacia, se considerarán otras opciones terapéuticas (véase 4.2).

En pacientes tratados con rofecoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales para rofecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, cuando se toman concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Dado que rofecoxib no inhibe la agregación plaquetaria, los tratamientos antiagregantes (p. ej., ácido acetil salicílico) no deben ser interrumpidos y si está indicado, el uso de antiagregantes debe tenerse en consideración en pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares u otros acontecimientos trombóticos o con riesgo de desarrollarlos (antecedentes de IM, angina,

cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, operación de injerto de derivación coronaria u operación vascular periférica). Sin embargo, debe advertirse que el uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase 4.5 y 5.1).

Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes personales patológicos de cardiopatía isquémica debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2 indicado anteriormente. Deben tomarse las medidas apropiadas y debe considerarse la interrupción del tratamiento de rofecoxib si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de los síntomas clínicos específicos en estos pacientes.

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de rofecoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Hay que tener cuidado al iniciar el tratamiento con rofecoxib en pacientes con deshidratación considerable. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rofecoxib.

Se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con rofecoxib. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y se han visto con una frecuencia mayor en el uso crónico de rofecoxib y a dosis terapéuticas superiores. Los índices de notificación de hipertensión con rofecoxib han sido similares a o, en ocasiones, ligeramente superiores a los de algunos otros AINEs, a dosis comparables. Puesto que el tratamiento con rofecoxib puede causar retención de líquidos, debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. En esos pacientes rofecoxib debe ser introducido a la dosis recomendada más baja. (Véase 4.5)

Debe mantenerse una supervisión médica adecuada cuando se utiliza rofecoxib en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Durante la vigilancia postcomercialización y en asociación con el uso de AINEs, incluyendo rofecoxib, se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase 4.8). En pacientes recibiendo rofecoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) (véase 4.8). Rofecoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Rofecoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente rofecoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (véase 4.5).

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir (véase 4.6, 5.1 y 5.3).

Se han comunicado elevaciones de la ALT y/o la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en estudios clínicos con rofecoxib.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya obtenido un resultado anormal de las pruebas de función hepática, debe ser evaluado por si dichos resultados anormales persisten. Si se detecta que los resultados de las pruebas de función hepática se mantienen

anormales (tres veces el límite superior de la normalidad), debe suspenderse el tratamiento con rofecoxib.

Pacientes pediátricos: rofecoxib no ha sido estudiado en niños, y sólo debe utilizarse en pacientes adultos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib se asoció a un aumento aproximado del 8 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Ha habido informes de incrementos en el INR, que condujeron a la interrupción del tratamiento con warfarina y en algunos casos sugirieron reversión de la anticoagulación, en pacientes que tomaban rofecoxib a dosis clínicas concomitantemente con warfarina. También ha habido casos aislados de aumentos en el INR en pacientes que toman rofecoxib y el anticoagulante fluindiona. Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con rofecoxib se inicie o la dosis de rofecoxib se cambie (véase 4.4).

En pacientes con hipertensión leve a moderada, la administración de 25 mg diarios de rofecoxib junto con un inhibidor de la ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg al día) durante 4 semanas se asoció con una pequeña atenuación del efecto antihipertensivo (promedio de aumento de la presión arterial media de 2,8 mm Hg) en comparación con el inhibidor de la ECA solo. Al igual que con otros agentes que inhiben la ciclooxigenasa, en algunos pacientes con función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y rofecoxib puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman rofecoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de AINEs puede también reducir la eficacia antihipertensiva de los beta-bloqueantes y los diuréticos, y los otros efectos de los diuréticos. No existen datos sobre la posible interacción de rofecoxib y beta-bloqueantes o diuréticos.

En el estado de equilibrio, rofecoxib 50 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico a dosis bajas. Debe evitarse la administración concomitante de rofecoxib con dosis más altas de ácido acetil salicílico o con otros AINEs.

El uso concomitante de rofecoxib 25 mg más ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) resulta en un aumento de la tasa de úlcera endoscópica, en comparación con el uso de ácido acetil salicílico solo a dosis bajas. (Véase la sección 5.1).

La administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo y AINEs puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando rofecoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de rofecoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

La concentración plasmática de litio podría incrementarse por los AINEs. En la experiencia tras la comercialización de rofecoxib, ha habido informes de aumento de los niveles plasmáticos de litio.

<NOMBRE INVENTADO> 12,5, 25, y 50 mg, administrada cada dosis una vez al día durante 7 días, no tuvo efecto significativo sobre la concentración plasmática de metotrexato medida mediante el Área Bajo la Curva_{0-24h} (ABC_{0-24h}) en pacientes tratados con dosis únicas semanales de metotrexato de 7,5 a 20 mg para el tratamiento de la artritis reumatoide. Rofecoxib 75 mg (dosis 3 a 6 veces superior a la recomendada para la artrosis) administrado una vez al día durante 10 días aumentó las concentraciones

plasmáticas de metotrexato ($\text{Área Bajo la Curva}_{(0-24h)} - \text{ABC}_{(0-24h)}$) en un 23 % en pacientes con AR tratados con metotrexato 7,5 mg a 15 mg/semana. Cuando se administren rofecoxib y metotrexato concomitantemente se debe considerar una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato.

No se ha observado interacción con digoxina en estudios farmacocinéticos. Sin embargo, los pacientes con riesgo elevado de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administran concomitantemente rofecoxib y digoxina.

Los datos *in vivo* relativos a las interacciones rofecoxib/warfarina y rofecoxib/teofilina sugieren que rofecoxib puede producir una modesta inhibición de la CYP1A2. Debe tenerse precaución cuando se administre rofecoxib simultáneamente con otros fármacos metabolizados principalmente por la CYP1A2 (p. ej. tacrina, zileutón, olanzapina y clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 y 50 mg administrados una vez al día durante 7 días aumentaron las concentraciones plasmáticas de teofilina ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) entre un 38 y un 60% en sujetos sanos a los que se administró una dosis única de 300 mg de teofilina. Cuando se inicie o se cambie el tratamiento con rofecoxib en pacientes tratados con teofilina, se debe considerar una monitorización adecuada de las concentraciones plasmáticas de teofilina.

La capacidad de rofecoxib para inhibir o inducir la actividad de la CYP3A4 se investigó en estudios en seres humanos mediante la prueba de midazolam oral y la prueba del aliento con eritromicina intravenosa. Rofecoxib (25 mg diarios durante 12 días) produjo una modesta inducción del metabolismo de midazolam catalizado por la CYP3A4, reduciendo el ABC de midazolam en un 30%. Esta reducción se debe principalmente al aumento del metabolismo de primer paso a través de la inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal por rofecoxib. Comparado con placebo, rofecoxib (75 mg diarios durante 14 días) no produjo ningún efecto significativo en la desmetilación de eritromicina, indicando que no hay inducción de la actividad de la CYP3A4 hepática.

Aunque rofecoxib produce una modesta inducción de la actividad de la CYP3A4 intestinal, no cabe esperar que la farmacocinética de los fármacos que se metabolizan principalmente por la CYP3A4 se vea afectada en un grado clínicamente significativo. No obstante, debe tenerse precaución cuando se prescriban conjuntamente sustratos de la CYP3A4.

En estudios de interacción farmacológica, rofecoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona o anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1).

En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que rofecoxib inhiba los citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1, aunque no se dispone de datos *in vivo*.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de rofecoxib

La vía principal del metabolismo de rofecoxib es la reducción que produce *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). En ausencia de inductores potentes del citocromo P450 (CYP), el metabolismo catalizado por el CYP no es la vía dominante del metabolismo de rofecoxib.

No obstante, la administración conjunta de rofecoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución aproximada del 50% en las concentraciones plasmáticas de rofecoxib. Por tanto, el uso de la dosis de 25 mg de rofecoxib debe considerarse cuando rofecoxib se administra conjuntamente con inductores potentes del metabolismo hepático.

La administración de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) no afectó a la farmacocinética plasmática de rofecoxib. La cimetidina o los antiácidos no afectan a la farmacocinética de rofecoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir (véase 5.1).

Está contraindicado el uso de rofecoxib en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso (véase 4.3).

El uso de rofecoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para el paciente justifique el riesgo potencial para el feto (véase 5.3).

Madres lactantes

Se desconoce si rofecoxib se excreta por la leche humana. Rofecoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usan rofecoxib no deben alimentar al pecho (véase 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman rofecoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de rofecoxib fue evaluada en estudios clínicos en aproximadamente 11.600 individuos, incluyendo 1.000 pacientes tratados durante un año o más.

En estudios clínicos en artrosis y artritis reumatoide realizados en pacientes tratados con 12,5 mg o 25 mg de rofecoxib durante un período de hasta 6 meses o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las reacciones adversas siguientes, con una incidencia mayor que placebo:

[Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes ($\geq$ 1/100, <1/10) Infrecuentes ($\geq$ 1/1.000, <1/100) Raras ($\geq$ 1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000 incluyendo casos aislados)]

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Frecuentes: descenso del hematócrito.

Infrecuentes: disminución de la hemoglobina, disminución de eritrocitos, disminución de leucocitos.

Muy raras: anemia aplásica, pancitopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafiláticas/anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Infrecuentes: ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: ansiedad, confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

Infrecuentes: insomnio, somnolencia, vértigo.

Muy raras: empeoramiento de la epilepsia, parestesia, meningitis aséptica.

Trastornos oculares:

Muy raras: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Infrecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Raras: insuficiencia cardíaca congestiva.

Muy raras: palpitaciones, infarto de miocardio, edema pulmonar.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Muy raras: accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Infrecuentes: disnea.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos digestivos:

Frecuentes: dolor abdominal, pirosis, molestias epigástricas, diarrea, náuseas, dispepsia.

Infrecuentes: distensión abdominal, estreñimiento, úlceras bucales, vómitos, síntomas de gas digestivo, reflujo ácido.

Raras: úlceras pépticas, perforación gastrointestinal y sangrado (principalmente en pacientes ancianos), gastritis.

Muy raras: empeoramiento de enfermedad intestinal inflamatoria, colitis, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.

Infrecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina.

Muy raras: hepatotoxicidad incluyendo hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática. (Véase 4.4).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito, erupción.

Infrecuentes: dermatitis atópica.

Muy raras: alopecia, reacciones de fotosensibilidad, urticaria, reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Infrecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: aumento del BUN, aumento de la creatinina sérica, proteinuria.

Muy raras: hiperpotasemia, insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, generalmente reversible tras la retirada del tratamiento (véase 4.4), nefritis intersticial.

Aparato reproductor y trastornos mamarios:

Muy raras: trastornos menstruales.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

Infrecuentes: astenia/fatiga, dolor torácico.

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes tratados con rofecoxib durante 1 año o más.

Se ha comunicado síndrome nefrótico en asociación con el uso de otros AINEs y no se puede excluir para rofecoxib.

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de rofecoxib de hasta 1.000 mg y de dosis múltiples de hasta 250 mg/día durante 14 días no produjo toxicidad significativa.

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, utilizar la monitorización clínica e instaurar un tratamiento de apoyo si es necesario.

Rofecoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibes.

Código ATC: M01 AH02

Rofecoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 no se ha documentado en seres humanos con ninguna dosis de rofecoxib. Según los datos *in vitro*, la inhibición de la COX-1 puede producirse durante la administración crónica de rofecoxib a >250 mg por día.

Los efectos antiinflamatorios de rofecoxib se demostraron en modelos estándar animales, utilizados para evaluar los AINEs.

A lo largo de estudios de farmacología clínica, en comparación con placebo, rofecoxib produjo una inhibición de la COX-2 dosis-dependiente con dosis diarias de 12,5 mg y 25 mg inhibiendo la COX-2 en ~70%, mientras que rofecoxib a dosis diarias de 375 mg y una dosis única de 1.000 mg inhibió la COX-2 en ~95%. No hubo inhibición de la COX-1 relacionada con la dosis en comparación con placebo. Rofecoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

Un gran estudio clínico (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos trombo-embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes - años comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes - años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINE que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos. (Véase 4.4). Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto,

posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

Rofecoxib se estudió para el tratamiento sintomático de la artrosis. La valoración primaria de eficacia se hizo solo en las articulaciones de rodilla y cadera; no obstante, la población del estudio incluyó un 33% de pacientes con artrosis concomitante de las articulaciones inter-falángicas, un 21% con artrosis del pulgar y un 35% con artrosis de columna. Después de una semana de tratamiento (tiempo de la primera determinación de eficacia), rofecoxib produjo una reducción significativa del dolor en pacientes con artrosis. No se evaluaron tiempos inferiores a una semana. Por tanto, debe tenerse en cuenta el $T_{\max}$ de rofecoxib (de dos a cuatro horas) cuando se desee un comienzo de acción inmediato.

Se estudió rofecoxib 25 mg una vez al día para el tratamiento sintomático de la AR. En pacientes con AR, rofecoxib 25 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en las medidas de la respuesta relacionadas con la enfermedad, incluyendo valoraciones del dolor y de la función. Los efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de 12 semanas controlados con placebo. No se observó eficacia adicional significativa con la dosis de 50 mg una vez al día en comparación con la dosis de 25 mg una vez al día.

En un análisis combinado y predefinido de dos estudios de endoscopia de 24 semanas de duración en pacientes con artrosis, los porcentajes de pacientes en los que se detectaron úlceras gastroduodenales mediante endoscopia fueron similares en el grupo placebo y en los tratados con rofecoxib 25 mg y 50 mg al día a las 12 semanas. En cada uno de estos estudios, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales fue significativamente menor a lo largo de 12 y 24 semanas en pacientes tratados con rofecoxib que en los tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día. En un estudio endoscópico adicional de 12 semanas en pacientes con artrosis, la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales detectadas mediante endoscopia fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) más rofecoxib 25 mg al día que en los pacientes tratados con ácido acetil salicílico a dosis bajas (81 mg) solo, y similar a la de los pacientes tratados con ibuprofeno 2.400 mg al día solo. En pacientes de 65 años de edad y mayores, el grupo de rofecoxib y ácido acetil salicílico a dosis bajas mostró un aumento del doble en la frecuencia de úlceras endoscópicas comparado con pacientes más jóvenes. No se han estudiado pacientes en tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis bajas más ibuprofeno. En un estudio de endoscopia en pacientes con AR, de 12 semanas de duración, doble ciego, placebo y activo-controlado la incidencia acumulada de úlceras gastroduodenales fue significativamente menor a lo largo de 12 semanas en pacientes tratados con rofecoxib 50 mg una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) que en los pacientes tratados con naproxeno 500 mg dos veces al día.

En un análisis combinado y predefinido de ocho estudios clínicos, la incidencia acumulada de PUH gastrointestinales altas confirmadas en pacientes tratados con rofecoxib fue significativamente menor que la incidencia combinada acumulada observada en pacientes tratados con AINEs utilizados como agentes de comparación (diclofenaco 50 mg tres veces al día, ibuprofeno 800 mg tres veces al día y nabumetona 1.500 mg al día. Estos resultados se indujeron principalmente por la experiencia con ibuprofeno 800 mg tres veces al día. A una dosis de 50 mg, la incidencia de PUHs fue numéricamente superior en comparación con 25 mg, sin embargo, fue menor que el riesgo con datos combinados en AINEs utilizados en estos estudios. El número de retiradas por reacciones adversas gastrointestinales a lo largo de 12 meses fue menor con rofecoxib. Las incidencias de un grupo predefinido de acontecimientos adversos gastrointestinales relacionados con el fármaco fueron menores con rofecoxib a lo largo de 12 meses; este efecto fue mayor durante los primeros 6 meses.

Se observó una reducción similar en la incidencia de PUHs en un estudio clínico extenso (aproximadamente 8000 pacientes) realizado en pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes que requerían ácido acetil salicílico para la profilaxis cardiovascular se excluyeron del estudio. El uso de rofecoxib 50 mg una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) comparado con naproxeno 500 mg dos veces al día se asoció con reducciones significativas en los índices de acontecimientos gastrointestinales: PUHs (2,08 acontecimientos por 100 pacientes-años frente a 4,49 acontecimientos por 100 pacientes-años), PUHs complicadas (0,59 por 100 pacientes-años frente a 1,37 por 100

pacientes-años) y hemorragias gastrointestinales superiores o inferiores (1,15 por 100 pacientes-años frente a 3,04 por 100 pacientes-años).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, rofecoxib se absorbe bien a las dosis recomendadas de 12,5 mg y 25 mg. La biodisponibilidad oral media es aproximadamente del 93 %. Tras administrar 25 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) se observó aproximadamente entre las 2 a 4 horas ($T_{\max}$) de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{24h}) fue de 3,87 µg•h/ml. Los comprimidos de <NOMBRE INVENTADO> y la suspensión oral de <NOMBRE INVENTADO> son bioequivalentes.

La ingestión concomitante de alimentos no afecta a la farmacocinética de rofecoxib.

Distribución

Rofecoxib se encuentra unido a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 85 % a concentraciones de 0,05 µg/ml a 25 µg/ml. El volumen de distribución (V_{dss}) es de unos 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg) en seres humanos.

Rofecoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

Rofecoxib es intensamente metabolizado, de forma que el ~1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica es la reducción hepática, para producir *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos), y no la oxidación por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Se han identificado seis metabolitos en el hombre. Los principales fueron *cis*- y *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos), responsables de aproximadamente el 56 % de la radiactividad recuperada en orina, y el metabolito 5-hidroxi-glucurónido, responsable de otro 9 % adicional. Estos metabolitos principales no demostraron actividad medible como inhibidores de la ciclooxigenasa, o fueron sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una dosis radiomarcada de 125 mg de rofecoxib a sujetos sanos, se recuperó el 72 % de la radiactividad en orina, y el 14 % en heces.

La eliminación de rofecoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de rofecoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de 4 días tras la administración de una dosis única diaria de 25 mg, con un cociente de acumulación del 1,7 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de ~17 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático es de unos 120 ml/min para una dosis de 25 mg.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes. La exposición sistémica es ~ 30 % mayor en los ancianos que en los jóvenes (véase 4.2).

Sexo: la farmacocinética de rofecoxib es comparable en varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 25 mg de rofecoxib presentaron un ABC medio similar a la de sujetos sanos a los que se administró la misma dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron tratamiento diariamente con 12,5 mg durante diez días tuvieron un ABC medio en el estado de equilibrio aproximadamente un 55% mayor que los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. La

dosis máxima diaria de rofecoxib para pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica 25-35 g/l) debe ser de 12,5 mg. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación > 9 en la clasificación de Child-Pugh o albúmina sérica <25 g/l). (Véase 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 50 mg de rofecoxib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis ~40 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de rofecoxib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que rofecoxib no es genotóxico, mutagénico ni carcinogénico.

En un estudio de toxicidad crónica en ratas, rofecoxib causó úlceras intestinales a dosis comparables y ligeramente superiores a la dosis terapéutica humana, basado en la exposición sistémica. A exposiciones varias veces superiores al nivel terapéutico humano, se indujo en la rata basofilia renal tubular, y a exposiciones más altas se indujo necrosis renal papilar. A exposiciones altas se observaron también en el perro anormalidades renales y gastrointestinales.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción mostraron que rofecoxib (a dosis ≥ 2 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica) disminuyó la fertilidad y la supervivencia embrio/fetal en la rata. Se observó también una disminución en el diámetro del conducto arterioso relacionado con el tratamiento, hecho que se conoce que está asociado a los AINES. Estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas y conejos han demostrado que no hay evidencia de anormalidades del desarrollo a dosis de hasta 50 mg/kg/día (en ratas esto representa ~29 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica). (Véase 4.3 y 4.6). En conejos, sin embargo, no se determinó el perfil metabólico, por tanto es difícil realizar una evaluación de la relevancia clínica del modelo de conejo.

Los datos de un estudio de amamantamiento cruzado evidenciaron toxicidad en las crías, probablemente como consecuencia de la exposición a la leche de los animales madres tratados. (Véase 4.6).

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

goma xantán, solución de sorbitol, citrato sódico, ácido cítrico monohidrato, aroma de fresa (Givaudan Roure) y agua purificada. Se le añaden los conservantes metilparabén sódico y propilparabén sódico.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren precauciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco de vidrio ámbar con cierre a prueba de niños, que contiene 150 ml de suspensión oral. Se proporciona en cada envase una cucharilla de medida de poliestireno de 5 ml.

Cada envase contiene 1 o 2 frascos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Agitar bien antes de usar.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Merck Sharp & Dohme de España, S. A.
Josefa Valcárcel, 38. 28027 – MADRID.

8. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO> 12,5 mg/5 ml Suspensión oral: 62.778

<NOMBRE INVENTADO> 25 mg/5 ml Suspensión oral: 62.779

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION O DE LA RENOVACION DE LA AUTORIZACION

4 de junio de 1999.

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO