

ALLEGATO I

**ELENCO DELLE DENOMINAZIONI, DELLE FORME FARMACEUTICHE E DEI
DOSAGGI DEI MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE
E DEI TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI NONCHÉ IN NORVEGIA E IN ISLANDA**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
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	Sospensione orale	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Viox 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
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	Sospensione orale	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Flogoxxa	25 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Flogoxxa	50 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Foldoxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Foldoxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Foldoxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxxdolor	25 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxxdolor	50 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Meroxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Meroxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Meroxx	25 ml/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Paesi Bassi	Vioxxalt	25 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi				
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Rofecoxib, MSD	25 mg	Compresa	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Rofecoxib, MSD	50 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Ceoxxa	25 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Ceoxxa	50 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi				
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxxakut	25 mg	Compresa	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Vioxxakut	50 mg	Compresa	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meorox	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meorox	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meorox	25 mg	Compresa	Uso orale
Francia	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 Francia	Meorox	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml	12,5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Suspension zum Einnehmen			
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Germania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germania	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
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	Compresa	Uso orale
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	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
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/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
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	Sospensione orale	Uso orale
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	Compresa	Uso orale
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	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
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/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
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	Sospensione orale	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi				
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Vioxxakut	25 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Vioxxakut	50 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Ceoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Paesi Bassi	Ceoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Ceoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Ceoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Regno Unito				
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia				
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Arofexx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia				
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italia	Coxxil	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Dolcoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Dolcoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italia	Miraxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italia	Miraxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Dolostop	50 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgio	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgio	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Belgio	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Belgio	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Foldoxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio				
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Foldoxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Flogoxxa	25 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Flogoxxa	50 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio	Vioxxdolor	25 mg	Compresa	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgio				
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Balasyx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Balasyx 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasyx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi				
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Balasyx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	25 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Paesi Bassi				
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12,5 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12,5 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx AC	25 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx AC	50 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugallo	Acoxxin	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugallo	Acoxxin	25 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugallo	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugallo	Acoxxin	25 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugallo	Ceoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, PortugalloLda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugallo	Ceoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugallo	Coxxil	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugallo	Coxxil	25 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico- Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto	Coxxil	12, 5 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugallo				
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugallo	Coxxil	25 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19-P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugallo	Dolocoxx	25 mg	Compressa	Uso orale
Portugallo	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugallo	Dolocoxx	50 mg	Compressa	Uso orale
Portugallo	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos -	Trioxx	25 mg	Compressa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Portugallo				
Portugallo	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugallo	Trioxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, PortugalloLda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugallo	Vioxx	12, 5 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugallo	Vioxx	25 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugallo	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Portugallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	2770-192 Paço d' Arcos – Portugallo				
Spagna	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Movtor 25 mg	25 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Movtor 50 mg	50 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Ceoxx 25 mg	25 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Ceoxx 50 mg	50 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Spagna				
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Recox 25 mg	25 mg	Compresa	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Spagna	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Spagna	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	12,5 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxx	25 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceox	25 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Ceox	50 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxxakut	25 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme B.V. Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Paesi Bassi	Vioxxakut	50mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Axxel	12,5 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Regno Unito				
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Axxelor	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Axxelor	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Coxxid	12, 5 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Coxxid	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Regno Unito				
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Ceoxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Ceoxx	50 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Movtor	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Movtor	50 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	25 mg/5 ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	12, 5 mg	Compresa	Uso orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione alla produzione</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxx	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxxacute	25 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Regno Unito	Vioxxacute	50 mg	Compresa	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/I RIASSUNTO/I
DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB E VALDECOXIB

- INTRODUZIONE

I Cox-2 inibitori celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib e valdecoxib comprendono un gruppo relativamente nuovo di principi la cui azione farmacologica comune è l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2. I Cox-2 inibitori sono stati introdotti nella pratica medica per il trattamento dei pazienti con patologie degenerative e infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e l'osteoartrite. Rofecoxib e celecoxib sono stati i primi inibitori autorizzati nell'Unione europea per queste indicazioni; in seguito rofecoxib ha ottenuto anche l'autorizzazione per il trattamento del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria. Successivamente etoricoxib ha ottenuto l'autorizzazione per il trattamento delle malattie reumatiche, ivi compresa l'artrite gottosa, in taluni Stati membri dell'Unione europea. Valdecoxib è autorizzato per le indicazioni reumatiche e la dismenorrea primaria; l'autorizzazione è stata concessa dopo l'avvio della procedura di deferimento. Parecoxib, un profarmaco di valdecoxib, è autorizzato per la terapia a breve termine del dolore postoperatorio, se usato per via endovenosa o intramuscolare. Celecoxib ha ricevuto nell'ottobre 2003 un'autorizzazione per un'indicazione di medicinale orfano (poliposi adenomatosa familiare).

Gli inibitori della Cox-2 sono stati oggetto di indagine in molti studi clinici, cosicché attualmente è disponibile un ampio corpus di dati (tossicologici, farmacologici, clinici ed epidemiologici). All'epoca della prima autorizzazione i dati che illustravano il beneficio della terapia di lungo termine dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite rispetto ai consueti FANS erano ancora esigui. Inoltre, le conoscenze sulla tollerabilità in condizioni di impiego normali degli inibitori della Cox-2, vale a dire al di fuori degli studi clinici, erano limitate tanto quanto quelle riferite a quasi tutte le nuove sostanze chimiche introdotte nella pratica medica generale. A tale riguardo sono stati condotti importanti studi clinici (VIGOR: rofecoxib rispetto a naprossene; CLASS: celecoxib rispetto a diclofenac o ibuprofene) utilizzando dosi elevate; i risultati di tali studi, volti soprattutto a esplorare la tollerabilità gastrointestinale (GI), sono stati pubblicati.

Nel luglio 2002 la Francia ha chiesto al CPMP di pronunciarsi, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, sull'eventualità di confermare, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib rivalutando il rapporto rischi/benefici dell'intera classe di prodotti.

Nel corso della riunione tenutasi dal 23 al 25 luglio 2002 il CPMP ha deciso di avviare una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti Cox-2 inibitori (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib). I problemi individuati riguardavano la sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare. Nell'ottobre 2002 il CPMP ha posto ulteriori domande in merito alle gravi reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) nonché alle gravi reazioni cutanee, ivi compresi casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme e dermatite esfoliativa in pazienti trattati con inibitori della Cox-2.

- PROBLEMI DI EFFICACIA

L'efficacia del rofecoxib è stata dimostrata nella terapia dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite, del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria. L'efficacia era superiore rispetto al placebo e simile rispetto a FANS non selettivi (diclofenac, naprossene, ibuprofene) se paragonata in ambiti clinici analoghi, dosi equipotenti e analoga durata del trattamento.

- **PROBLEMI DI SICUREZZA**

Tossicità gastrointestinale

Stando ai dati disponibili non è dimostrato un significativo e costante beneficio gastrointestinale degli inibitori della Cox-2 rispetto ai FANS tradizionali. I dati clinici presentati per rofecoxib deponevano per un beneficio GI rispetto al naprossene. Tuttavia, il beneficio GI era minore rispetto a quello del diclofenac.

Il CPMP ha deciso di aggiungere, nelle sezioni 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego” e 5.1 “Proprietà farmacodinamiche” dell’RCP, una dichiarazione generale per tutti i Cox-2 inibitori riguardante i pazienti a rischio di complicanze gastrointestinali da FANS.

Non è noto se la tossicità GI degli inibitori della Cox-2 in associazione con l’acido acetilsalicilico sia minore rispetto alla tossicità GI dei FANS somministrati in concomitanza con l’acido acetilsalicilico; al tempo stesso, tuttavia, non vi sono prove che lascino supporre che essa sia maggiore. Sulla base dei dati relativi a rofecoxib attualmente disponibili sarebbe opportuno aggiornare le informazioni sul prodotto, includendovi il rischio di aumento della tossicità gastrointestinale rispetto ai Cox-2 inibitori o all’acido acetilsalicilico somministrati da soli.

Al termine delle discussioni e alla luce della valutazione dei dati presentati per gli altri inibitori della Cox-2 il CPMP ha deciso di aggiornare la sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego” del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) relativamente all’uso concomitante di tutti gli inibitori della Cox-2 con acido acetilsalicilico.

Tossicità cardiovascolare

Dai dati preclinici disponibili emergono elementi di preoccupazione in merito alla sicurezza cardiovascolare, soprattutto per il rischio di infarto miocardico, sebbene spesso i risultati ottenuti siano tra loro contrastanti. La diversa attività antiaggregante piastrinica rilevata tra taluni FANS inibitori della Cox-1 e gli inibitori selettivi della Cox-2 può avere rilevanza clinica nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche.

È lecito ritenere che vi sia una reale tendenza ad un più elevato rischio cardiovascolare generale, in particolare di infarto miocardico, associato all’uso di rofecoxib rispetto all’uso di naproxen. Gli inibitori della Cox-2, ivi compreso rofecoxib, non hanno effetti antiaggreganti piastrinici alle dosi terapeutiche a differenza dei FANS inibitori della Cox-1. Per quanto concerne la sicurezza cardiovascolare si può individuare a carico degli inibitori della Cox-2 un esiguo svantaggio rispetto ai FANS tradizionali. Pertanto l’RCP deve essere aggiornato per tutti i Cox-2 inibitori, ivi compreso rofecoxib, aggiungendo nella sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego” un’avvertenza per i pazienti con malattie cardiovascolari in anamnesi o per i soggetti in terapia con acido acetilsalicilico (ASA) a bassi dosaggi per la profilassi delle malattie tromboemboliche e cardiovascolari.

Ipersensibilità e gravi reazioni cutanee

Per rofecoxib negli studi clinici sono stati osservati pochi casi di reazioni cutanee o di reazioni di ipersensibilità. Anche le segnalazioni spontanee non sono state molto frequenti per rofecoxib.

Inoltre, sono stati riferiti per rofecoxib singoli casi di gravi reazioni cutanee avverse quali la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. I numeri assoluti e le stime per la frequenza suggeriscono che tali reazioni avverse si manifestano assai raramente e la frequenza non sembra differire rispetto ai FANS tradizionali.

Per garantire che nella pratica clinica si presti attenzione a tali reazioni avverse potenzialmente pericolose il CPMP ha deciso che deve essere introdotta nella sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego” degli RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 una dichiarazione generale sull’ipersensibilità e le gravi reazioni allergiche.

FORMULAZIONE UNIFORMATA PER TUTTI I RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO RELATIVI AGLI INIBITORI DELLA COX-2

Dopo aver esaminato i dati forniti relativi a celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib e parecoxib, il CPMP ha approvato una formulazione uniforme, che dovrebbe essere inserita nell'RCP di tutti gli inibitori della Cox-2 implicati nel presente deferimento o comunque interessati dalla valutazione scientifica. La formulazione adottata per rofecoxib è la seguente:

Sezione 4.4 “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”

A causa dell'aumento delle possibilità di reazioni avverse ai dosaggi più alti di rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione dopo un aumento del dosaggio e, in assenza di aumento dell'efficacia, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche (vedere 4.2).

In pazienti trattati con rofecoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi per il rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché rofecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es acido acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per Infarto del Miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebral, chirurgia per bypass coronarico o chirurgia vascolare periferica). Si deve tuttavia tenere presente che l'uso concomitante di rofecoxib 25 mg e acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un incremento dell'incidenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo (vedere 4.5 e 5.1).

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche di questi pazienti, devono essere prese contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con rofecoxib.

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compreso il rofecoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con rofecoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi ed angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con rofecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Sezione 5.1 “Proprietà farmacodinamiche”

Il rofecoxib per somministrazione orale è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori

prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione, nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può avere significato clinico nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici. (vedere 4.4). Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione di prostaciclina a livello sistemico (e pertanto, possibilmente, a livello endoteliale) senza modificare il trombossano piastrinico. Non è stata stabilita la rilevanza clinica di tali osservazioni.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato ha ritenuto che non si debbano inserire nuove controindicazioni nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto considerati;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza gastrointestinale dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto per quanto riguarda l'associazione con l'acido acetilsalicilico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere un'avvertenza relativa alla sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib, soprattutto per quanto riguarda il rischio di infarto miocardico;
- il Comitato ha concluso che si debba aggiungere o modificare l'avvertenza relativa ai gravi effetti cutanei e alle reazioni di ipersensibilità, entrambi osservati o potenziali, dovuti ai medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib;
- il Comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib and valdecoxib rimane favorevole,

il CPMP ha raccomandato il rilascio o il mantenimento delle domande/autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti rofecoxib di cui all'allegato I nel trattamento sintomatico dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide, del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria, con le modifiche apportate in conformità con il nuovo RCP riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

EU RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

UNA VOLTA OTTENUTA LA DECISIONE DELLA COMMISSIONE, LE AUTORITA' COMPETENTI DEGLI STATI MEMBRI AGGIORNERANNO L'INFORMAZIONE RLATIVA AL PRODOTTO COME STABILITO. QUESTO SPC POTREBBE PERCIO' NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1) > 25 mg compresse

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1) > 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg o 50 mg di rofecoxib.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

50 mg: Compresse arancioni, di forma rotonda, <con inciso 'MSD 744' su un lato>.

25 mg: compresse gialle, di forma rotonda, <con inciso 'MSD 741' su un lato>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo dal dolore acuto.

Sollievo dal dolore della dismenorrea primaria

4.2 Posologia e modo di somministrazione

< NOME DI FANTASIA > viene somministrato per via orale.

< NOME DI FANTASIA > può essere assunto con o senza cibo.

< NOME DI FANTASIA > non deve essere usato insieme a prodotti contenenti la medesima sostanza attiva, rofecoxib.

< NOME DI FANTASIA > è indicato solo per la fase acuta della sintomatologia (abituamente non più di 5 giorni). L'uso cronico giornaliero di <CEOXX> 50 mg non è raccomandato.

Dolore acuto

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Le dosi successive devono essere di 25 o 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Non deve essere superata la dose giornaliera di 50 mg.

Dismenorrea primaria

La dose raccomandata è di 25 o 50 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose giornaliera massima raccomandata è di 50 mg.

< NOME DI FANTASIA > può essere più efficace in pazienti con dolore acuto da lieve a moderato. E' stato dimostrato che < NOME DI FANTASIA > diminuisce l'uso di narcotici in pazienti con dolore acuto grave, sebbene non sia un sostituto dei narcotici (vedere 5.1.)

Anziani: nell'anziano, (>65 anni), deve essere inizialmente utilizzato il dosaggio minore (25 mg al giorno). Deve essere prestata attenzione quando negli anziani si aumenta la dose giornaliera da 25 mg a 50 mg.

Insufficienza epatica: (vedere 4.3) .

Insufficienza renale: non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min (vedere 4.4 e 5.2) . < NOME DI FANTASIA > è controindicato in pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min (vedere 4.3) .

Uso pediatrico: L'uso di <NOME DI FANTASIA> non è indicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Storia di ipersensibilità nota alla sostanza attiva o a qualsiasi eccipiente di questo prodotto (vedere 6.1).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI).

Pazienti che hanno sviluppato broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico , orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Terzo trimestre della gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3)

Disfunzione epatica

Clearance stimata della creatinina renale <30ml/min

Inflammatione cronica dell'intestino (IBD).

Insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA III-IV).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

A causa dell'aumento delle possibilità di reazioni avverse ai dosaggi più alti di rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione dopo un aumento del dosaggio e, in assenza di aumento dell'efficacia, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche (vedere 4.2).

In pazienti trattati con rofecoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi per il rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché rofecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es acido acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per Infarto del Miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebral, chirurgia per bypass coronaricoo chirurgia vascolare periferica). Si deve tuttavia tenere presente che l'uso concomitante di rofecoxib 25 mg e acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un incremento dell'incidenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo (vedere 4.5 e 5.1).

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche di questi pazienti, devono essere prese contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con rofecoxib.

Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Di conseguenza, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione del rofecoxib può provocare una riduzione della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale e dunque compromettere la funzione renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato per questa condizione sono quelli con significativa compromissione della funzione renale preesistente, insufficienza cardiaca scompensata o cirrosi. Si suggerisce il monitoraggio della funzione renale in questi pazienti.

Usare cautela quando si inizia un trattamento con il rofecoxib in pazienti notevolmente disidratati. E' consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare la terapia con il rofecoxib.

In pazienti che assumono il rofecoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema ed ipertensione. Questi effetti appaiono essere proporzionali alla dose e si osservano con maggiore frequenza con l'uso cronico di rofecoxib e a più alti dosaggi terapeutici. L'incidenza dei casi di ipertensione segnalati con rofecoxib è risultata simile od in alcuni casi leggermente superiore a quella riportata con alcuni altri FANS a dosaggi paragonabili. Poichè il trattamento con il rofecoxib può determinare ritenzione idrica, usare cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione e nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. La terapia con rofecoxib deve essere iniziata alla minima dose raccomandata in questi pazienti. (vedere 4.5 .)

Si deve agire con cautela quando si usa il rofecoxib in pazienti anziani e in quelli con disfunzione renale, epatica o cardiaca (vedere 4.2 e 4.3).

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compreso il rofecoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con rofecoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi ed angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con rofecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Il rofecoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

Si deve agire con cautela quando rofecoxib viene somministrato in concomitanza con warfarin od altri anticoagulanti orali (vedere 4.5).

L'uso di rofecoxib, come per altri prodotti medicinali con nota attività inibitoria nei confronti della sintesi della cicloossigenasi/prostaglandine, non è raccomandato nelle donne che prevedono di intraprendere una gravidanza (vedere 4.6, 5.1 e 5.3).

Negli studi clinici sul trattamento delle osteoartriti con il rofecoxib, in ~ 1% dei pazienti, sono stati riportati aumenti dei valori di SGPT [ALT] e/o SGOT [AST] (~ 3 o più volte il limite superiore della norma).

Un paziente con sintomi e/o segni che suggeriscono disfunzione epatica, o in cui si riscontri un test di funzione epatica alterato, deve essere monitorizzato per valutare se gli esami di funzione epatica sono alterati. Se si riscontrano esami di funzione epatica persistentemente alterati (tre volte il limite superiore della norma), il rofecoxib deve essere interrotto.

Pazienti in età pediatrica: il rofecoxib non è stato studiato nei bambini e deve essere utilizzato solo nei pazienti adulti

<NOME DI FANTASIA> compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Nei soggetti in terapia cronica con warfarin, stabilizzati, la somministrazione del rofecoxib 25 mg al giorno è stata associata ad un incremento di ~ 8% dell'International Normalized Ratio (INR) del tempo di protrombina (PT). Nei pazienti che assumono il rofecoxib al dosaggio clinico contemporaneamente al warfarin, sono stati segnalati incrementi dell'INR, che hanno richiesto l'interruzione della terapia con warfarin e in alcuni casi indotto il recupero dello stato coagulativo. Sono stati inoltre segnalati casi di aumenti dell'INR in pazienti in terapia con rofecoxib e l'anticoagulante fluindione. Quindi, l'INR del tempo di protrombina dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali deve essere attentamente monitorizzato, particolarmente durante i primissimi giorni, quando si inizia la terapia con il rofecoxib o quando si modifica il dosaggio del rofecoxib (vedere 4.4).

In pazienti con ipertensione da lieve a moderata, la somministrazione per 4 settimane di 25 mg/die di rofecoxib con un ACE-inibitore (benazepril, da 10 a 40 mg/die) è stata associata ad una lieve attenuazione dell'effetto antiipertensivo (incremento medio della Pressione Arteriosa Media di 2,8 mmHg) rispetto all'ACE-inibitore da solo. Come con altri agenti che inibiscono la cicloossigenasi, in alcuni pazienti con funzione renale compromessa la somministrazione contemporanea di un ACE-inibitore e rofecoxib può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che è di solito reversibile. Queste interazioni vanno tenute presenti nei pazienti che assumono il rofecoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori.

L'uso concomitante di FANS può anche ridurre l'efficacia antiipertensiva dei beta-bloccanti e dei diuretici, nonché degli altri effetti dei diuretici. Non ci sono dati sulla possibile interazione tra il rofecoxib e beta-bloccanti o diuretici.

Allo stato stazionario, rofecoxib 50 mg una volta al giorno, non ha avuto effetto sull'attività antiaggregante dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di rofecoxib con dosi più elevate di acido acetilsalicilico o di altri FANS.

L'uso concomitante di rofecoxib 25 mg più acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un aumento della frequenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da sola (vedere 5.1).

La somministrazione contemporanea di ciclosporina o tacrolimus e FANS può aumentare l'effetto nefrotossico della ciclosporina o del tacrolimus. La funzione renale deve essere monitorizzata quando uno di questi due farmaci viene usato in concomitanza con il rofecoxib.

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto del rofecoxib sulle farmacocinetiche di altri farmaci

La concentrazione plasmatica del litio potrebbe essere aumentata dai FANS. Nell'esperienza post-marketing con rofecoxib ci sono state segnalazioni di aumenti nei livelli plasmatici del litio.

Rofecoxib 12,5, 25 e 50 mg, ciascuna dose somministrata una volta al giorno per 7 giorni, non ha avuto effetti significativi sulla concentrazione plasmatica del metotrexato misurata mediante AUC_{0-24h} in pazienti in terapia per l'artrite reumatoide con singole dosi settimanali di metotrexato da 7,5 a 20 mg. La somministrazione del rofecoxib al dosaggio di 75 mg (da tre a sei volte più elevato rispetto al dosaggio raccomandato per le osteoartriti) una volta al giorno per 10 giorni, ha incrementato le concentrazioni plasmatiche del metotrexato ($AUC_{(0-24 h)}$) del 23% nei pazienti con AR che ricevevano metotrexato 7,5-15 mg/settimana. Quando il rofecoxib e il metotrexato sono somministrati contemporaneamente, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità correlata al metotrexato.

Negli studi di farmacocinetica non è stata osservata alcuna interazione con la digossina. I pazienti ad alto rischio di tossicità con la digossina devono tuttavia essere monitorati in caso di somministrazione concomitante di rofecoxib e digossina.

I dati *in vivo* sull'interazione rofecoxib/warfarin e rofecoxib/teofillina suggeriscono che il rofecoxib può determinare una modesta inibizione del CYP1A2. Deve essere prestata attenzione quando si somministra il rofecoxib contemporaneamente ad altri farmaci metabolizzati principalmente tramite il CYP1A2 (ad esempio tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 e 50 mg, somministrato una volta al giorno per 7 giorni, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche ($AUC_{(0-\infty)}$) di teofillina dal 38 al 60% in individui sani ai quali era stata somministrata una dose singola di teofillina da 300 mg. Quando si inizia o si modifica la terapia con rofecoxib in pazienti in terapia con teofillina si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di teofillina.

Negli studi sull'uomo, utilizzando il test al midazolam somministrato per os ed il *breath test* dopo eritromicina somministrata per via endovenosa, è stata valutata la possibilità che il rofecoxib inibisca o induca l'attività del CYP3A4. Il rofecoxib (25 mg al giorno per 12 giorni) ha determinato una modesta induzione del metabolismo del midazolam catalizzato dal CYP3A4, riducendo l' AUC del midazolam del 30%. Questa riduzione è più verosimilmente dovuta ad un aumentato metabolismo di primo passaggio attraverso l'induzione da parte del rofecoxib dell'attività del CYP3A4 intestinale. Rispetto al placebo, il rofecoxib (75 mg al giorno per 14 giorni) non ha prodotto alcun effetto significativo sulla demetilazione dell'eritromicina, indicando l'assenza di induzione dell'attività del CYP3A4 epatico.

Sebbene il rofecoxib produca una modesta induzione dell'attività intestinale del CYP3A4, non si prevede che le farmacocinetiche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A4, siano alterate in misura clinicamente significativa. Deve essere comunque prestata attenzione quando si prescrivono contemporaneamente i substrati del CYP3A4.

In studi di interazione farmacologica, il rofecoxib non ha mostrato effetti clinicamente importanti sulle farmacocinetiche del prednisone/prednisolone o dei contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1).

Sebbene non siano disponibili dati *in vivo*, sulla base di studi *in vitro* non si prevede che il rofecoxib inibisca i citocromi P450 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica del rofecoxib

La principale via metabolica del rofecoxib è la riduzione a *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi). In assenza di potenti induttori del citocromo P450 (CYP), il metabolismo catalizzato dal CYP non è la via metabolica dominante del rofecoxib.

La somministrazione contemporanea di rofecoxib con la rifampicina, un potente induttore degli enzimi CYP, ha tuttavia prodotto una riduzione di ~ 50% delle concentrazioni plasmatiche del rofecoxib. Pertanto, quando il rofecoxib viene somministrato contemporaneamente a un potente induttore del metabolismo epatico, deve essere considerato l'uso del dosaggio più alto di rofecoxib raccomandato per ciascuna indicazione .

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha alterato la farmacocinetica plasmatica del rofecoxib. La cimetidina e gli antiacidi non hanno effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica del rofecoxib.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso del rofecoxib, come quello di altre sostanze farmacologiche note per inibire la COX-2 non è raccomandato nelle donne che intendono affrontare una gravidanza (vedere 5.1).

L'uso del rofecoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, come con altre sostanze farmacologiche note per inibire la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e chiusura prematura del dotto arterioso (vedere 4.3).

Non vi sono studi clinici adeguati e ben controllati sull'uso del rofecoxib nella donna in gravidanza; di conseguenza il rofecoxib non deve essere utilizzato nei primi due trimestri di gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente giustifichi il potenziale rischio per il feto (vedere 5.3).

Madri in allattamento

Non è noto se il rofecoxib venga escreto nel latte umano. Il rofecoxib viene escreto nel latte di ratto. Donne che assumono il rofecoxib non devono allattare. (Vedere 4.3 e 5.3 .)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti che riportano capogiro, vertigini o sonnolenza quando assumono il rofecoxib devono astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, il rofecoxib è stato oggetto di valutazione sulla sicurezza in ~ 11.800 individui.

Sono stati trattati con rofecoxib circa 1200 pazienti in studi clinici sull'analgesia. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici sull'analgesia nei pazienti trattati con rofecoxib 50 mg o 25 mg per periodi da 1 a 5 giorni con un'incidenza maggiore dell'1% e superiore rispetto al placebo: capogiro, diarrea, diaforesi, dispepsia.

Sono stati trattati con rofecoxib circa 9.800 pazienti in studi clinici sulle osteoartriti ed artrite reumatoide. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con un'incidenza superiore a quella del placebo in pazienti trattati con rofecoxib 12,5 mg e 25 mg per periodi fino a sei mesi in questi studi clinici o nell'esperienza post-marketing.

[*Molto comuni (>1/10), Comuni (>1/100, <1/10) Non comuni (>1/1000, <1/100) Rari (>1/10.000, <1/1000) Molto rari (<1/10.000) inclusi casi isolati*]

Sangue e sistema linfatico:

Comuni: diminuzione dell'ematocrito

Non comuni: diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione del numero degli eritrociti, diminuzione del numero dei leucociti.

Molto rari: anemia aplastica, pancitopenia, trombocitopenia.

Sistema immunitario

Molto rari: reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema, orticaria, reazioni anafilattiche/anafilattoidi

.

Metabolismo e nutrizione:

Non comuni: aumento ponderale.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: depressione, diminuzione della acutezza mentale.

Molto rari: ansia, confusione, allucinazioni

Sistema nervoso:

Comuni: cefalea, capogiro.

Non comuni: insonnia, sonnolenza, vertigini.

Molto rari: aggravamento dell'epilessia, parestesie, meningite asettica.

Disturbi oculari:

Molto rari: visione offuscata.

Apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Disturbi cardiaci:

Rari: insufficienza cardiaca congestizia

Molto rari: palpitazioni, infarto del miocardio, edema polmonare.

Sistema vascolare:

Comuni: ipertensione

Molto rari: accidente cerebrovascolare, crisi ipertensiva, vasculite.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Non comuni: dispnea:

Molto rari: broncospasmo

Apparato gastrointestinale:

Comuni: dolore addominale, pirosi gastrica, disturbi epigastrici, diarrea, nausea, dispepsia.

Non comuni: distensione addominale, stipsi, ulcera orale, vomito, sintomi digestivi connessi alla presenza di gas, reflusso acido.

Rari: ulcere peptiche, perforazione e sanguinamento gastrointestinale (principalmente negli anziani), gastrite.

Molto rari: aggravamento delle malattie intestinali infiammatorie, colite, pancreatite.

Sistema epatobiliare:

Comuni: aumento della alanina aminotrasferasi, aumento della aspartato aminotrasferasi.

Non comuni: aumento della fosfatasi alcalina.

Molto rari: epatotossicità inclusa epatite con o senza ittero, insufficienza epatica.

(vedere 4.4)

Cute e annessi:

Comuni: prurito, rash.

Non comuni: dermatite atopica.

Molto rari: alopecia, reazioni di fotosensibilità,

orticaria, reazioni avverse mucocutanee e reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: crampi muscolari.

Sistema urinario:

Non comuni: incremento dell'azoto ureico [BUN], aumento della creatinina sierica, proteinuria.

Molto rari: iperkalemia, alterazione della funzione renale, inclusa l'insufficienza renale, usualmente reversibile dopo sospensione della terapia (vedere: 4.4), nefrite interstiziale.

Sistema riproduttivo e mammella:

Molto rari: disturbi mestruali.

Disturbi generali e del sito di somministrazione:

Comuni: edema/ritenzione di liquidi.

Non comuni: astenia/faticabilità, dolore toracico.

Negli studi clinici, il profilo degli effetti indesiderati è stato simile nei pazienti trattati con il rofecoxib per un anno o più.

La sindrome nefrosica è stata segnalata in associazione all'uso di altri FANS e non può essere esclusa per il rofecoxib.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di rofecoxib fino a 1.000 mg e di dosi multiple sino a 250 mg/die per 14 giorni non ha comportato una tossicità significativa.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole adottare le comuni misure di supporto, ad esempio rimuovere dal tratto GI materiale non assorbito, monitorare clinicamente il paziente ed istituire, se necessario, una terapia di supporto.

Il rofecoxib non è dializzabile mediante emodialisi; non è noto se il rofecoxib sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non-steroidi, coxib

Codice ATC: MO1 AH02

Il rofecoxib per somministrazione orale è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione, nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

Nell'uomo, con qualsiasi dosaggio di rofecoxib, non è stata documentata un'inibizione statisticamente significativa della COX-1. Sulla base di dati *in vitro*, durante la somministrazione cronica del rofecoxib a dosi > di 250 mg al giorno, potrebbe verificarsi l'inibizione della COX-1.

Gli effetti antiinfiammatori del rofecoxib sono stati dimostrati in modelli animali standard utilizzati per la valutazione dei FANS.

Negli studi di farmacologia clinica il rofecoxib, rispetto al placebo, ha determinato una inibizione dose-dipendente della COX-2 di 70% a dosaggi giornalieri di 12,5 mg e 25 mg, e di ~95% al dosaggio giornaliero di 375 mg o dopo una dose singola di 1000 mg. Non si è verificata l'inibizione dose-dipendente della COX-1 rispetto al placebo. Il rofecoxib non ha inibito la sintesi gastrica delle prostaglandine e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

Un ampio studio clinico (~8000 pazienti) su pazienti con artrite reumatoide ha confrontato la sicurezza a lungo termine di rofecoxib 50 mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata per l'uso cronico) e naprossene 500 mg due volte al giorno. Il tasso di eventi avversi seri cardiovascolari di natura tromboembolica è risultato significativamente minore nei pazienti trattati con

naprossene rispetto ai pazienti trattati con rofecoxib: 0,70 eventi per 100 pazienti-anni rispetto a 1,67 eventi per 100 pazienti-anni. La differenza nell'attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può avere significato clinico nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici. (vedere 4.4). Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione di prostaciclina a livello sistemico (e pertanto, possibilmente, a livello endoteliale) senza modificare il trombossano plastrinico. Non è stata stabilita la rilevanza clinica di tali osservazioni.

Negli studi clinici, rofecoxib ha alleviato il dolore in modelli di analgesia acuta nel dolore dentale post-operatorio, nel dolore post-chirurgico in ortopedia e nella dismenorrea primaria. L'inizio della analgesia con dose singola di rofecoxib da 50 mg si è verificato entro 45 minuti ed è proseguito fino ad un massimo di 24 ore dopo la somministrazione. Rofecoxib è stato efficace nell'alleviare il dolore post-chirurgico in ortopedia ed il dolore da dismenorrea primaria ad un dosaggio di 25-50 mg/die dopo dose iniziale di 50 mg in studi clinici a dose multipla di durata fino a 5 giorni. Nello studio sul dolore ortopedico post-chirurgico, che ha valutato il dolore da moderato a grave dopo interventi chirurgici importanti (protesi totale del ginocchio o protesi dell'anca) e ha arruolato un totale di 218 pazienti, il 20% dei quali con dolore grave prima della terapia, l'uso di rofecoxib ha ridotto significativamente l'uso dei narcotici rispetto al placebo. Rofecoxib non è stato studiato in un modello di dolore viscerale puro o negli interventi importanti di chirurgia toracica o addominale.

In una analisi combinata, predefinita, di due studi endoscopici di 24 settimane in pazienti con osteoartrite, le percentuali dei pazienti con ulcerazione gastroduodenale identificata endoscopicamente sono risultate simili tra placebo e rofecoxib 25 mg e 50 mg/die a 12 settimane. In ognuno di questi studi, l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali è stata significativamente inferiore durante 12 e 24 settimane nei pazienti trattati con il rofecoxib rispetto ai pazienti trattati con ibuprofene 2400 mg/die. In un ulteriore studio di endoscopia a 12 settimane in pazienti con artrite l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali con diagnosi endoscopica è risultata significativamente superiore in pazienti trattati con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg più rofecoxib 25 mg/die rispetto a pazienti trattati solamente con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg, ed è risultata simile a pazienti trattati solamente con ibuprofene 2400 mg. Nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, il gruppo trattato con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più rofecoxib ha mostrato un aumento nella frequenza di ulcere endoscopiche maggiore di due volte rispetto ai pazienti più giovani. Non sono stati studiati pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più ibuprofene.

In una analisi combinata, predefinita di otto studi clinici, l'incidenza cumulativa di SUP accertati del tratto GI superiore in pazienti trattati con il rofecoxib è risultata significativamente inferiore rispetto a quella cumulativa combinata osservata in pazienti trattati con FANS di confronto (diclofenac 50 mg tre volte al giorno, ibuprofene 800 mg tre volte al giorno e nabumetone 1500 mg al giorno. Questi risultati sono stati influenzati principalmente dall'esperienza con ibuprofene 800 mg tre volte al giorno. Ad un dosaggio di 50 mg l'incidenza di SUP è risultata numericamente maggiore rispetto a 25 mg, rimanendo tuttavia inferiore al rischio calcolato sui dati combinati relativi ai FANS utilizzati in questi studi. Con il rofecoxib le sospensioni per esperienze indesiderate del tratto GI durante 12 mesi sono state più basse. Le incidenze di un gruppo predefinito di eventi indesiderati del tratto GI correlati al farmaco, sono state più basse con il rofecoxib durante 12 mesi; questo effetto è stato maggiore durante i primi 6 mesi.

Una riduzione simile nell'incidenza delle SUP è stata osservata nell'ampio studio clinico (~ 8.000 pazienti) condotto in pazienti con artrite reumatoide. I pazienti che richiedevano la somministrazione di acido acetilsalicilico per la profilassi cardiovascolare sono stati esclusi dallo studio. L'uso di rofecoxib 50 mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata per uso cronico) rispetto a naprossene 500 mg due volte al giorno è stato associato con diminuzioni significative dell'incidenza di eventi gastrointestinali: SUP (2,08 eventi per 100 pazienti-anni vs 4,49 eventi per 100 pazienti-anni), SUP complicate (0,59 per 100 pazienti-anni vs 1,37 per 100 pazienti-anni) e sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore od inferiore (1,15 per 100 pazienti-anni vs 3,04 per 100 pazienti-anni).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il rofecoxib somministrato per via orale viene ben assorbito ai dosaggi raccomandati di 25 e 50 mg. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è di circa 93%. Dopo la somministrazione di 25 mg una volta al giorno fino allo stato stazionario, la concentrazione plasmatica di picco (C_{\max} geometrica media=0,305 µg/ml) è stata osservata a circa 2-4 ore (T_{\max}) dopo la somministrazione in adulti a digiuno. L'area media sottostante la curva geometrica (AUC_{24h}) è stata di 3,87 µg•h/ml.

L'assunzione concomitante di cibo non modifica la farmacocinetica del rofecoxib.

Distribuzione

Il rofecoxib è legato per circa 85% alle proteine plasmatiche a concentrazioni comprese tra 0,05 e 25 µg/ml. Nell'uomo il volume di distribuzione (V_{ds}) è di circa 100 litri (approssimativamente 1,55 l/kg).

Il rofecoxib attraversa la placenta nel ratto e nel coniglio, e la barriera ematoencefalica nel ratto.

Metabolismo

Il rofecoxib è ampiamente metabolizzato e ~ 1% di una dose è stata ritrovata nelle urine come farmaco originario. La via metabolica principale è la riduzione epatica con produzione di *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), piuttosto che l'ossidazione da parte degli enzimi del citocromo P450 (CYP).

Nell'uomo sono stati identificati 6 metaboliti. I metaboliti principali erano *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), che rendevano conto di circa il 56% della radioattività rilevata nelle urine, ed il metabolita 5-idrossi-glucuronide, che rendeva conto di un ulteriore 9%. Questi principali metaboliti o non hanno mostrato attività misurabile come inibitori della cicloossigenasi o hanno mostrato una debole attività come inibitori della COX-2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione a soggetti sani di una dose orale di 125 mg di rofecoxib radiomarcato, il 72% della radioattività è stato rilevato nelle urine ed il 14% nelle feci.

L'eliminazione del rofecoxib si verifica quasi esclusivamente sotto forma di metabolita per via renale. Le concentrazioni di rofecoxib allo stato stazionario vengono raggiunte entro 4 giorni con la monosomministrazione giornaliera di 25 mg, con un tasso di accumulo di circa 1,7, corrispondente ad una emivita di accumulo di ~17 ore. Si stima che la clearance plasmatica sia approssimativamente 120 ml/min per una dose di 25 mg.

Caratteristiche dei pazienti

Anziani: nell'anziano (65 anni di età ed oltre) la farmacocinetica è simile a quella del giovane. Nell'anziano, rispetto al giovane, l'esposizione sistemica è maggiore di ~ 30% .

Sesso: negli uomini e nelle donne la farmacocinetica del rofecoxib è confrontabile.

Insufficienza epatica: nei pazienti cirrotici con lieve insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la somministrazione di una dose singola di rofecoxib da 25 mg ha determinato una AUC media simile a quella dei soggetti sani a cui è stata somministrata la stessa dose. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9-) l'AUC media è risultata maggiore di ~ 69% rispetto a soggetti sani trattati con la stessa dose. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh > 9). (vedere 4.3).

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una singola dose di 50 mg di rofecoxib nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio in emodialisi non è stata significativamente diversa da quella dei

soggetti sani. L'emodialisi ha contribuito all'eliminazione in maniera trascurabile (clearance dialitica ~ 40 ml/min). (vedere 4.3 e 4.4).

Pazienti pediatrici: la farmacocinetica del rofecoxib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici, è stato dimostrato che il rofecoxib non è genotossico, mutagenico o cancerogeno. In uno studio di tossicità cronica nel ratto, basato sull'esposizione sistemica, il rofecoxib ha provocato ulcere intestinali a dosaggi comparabili e lievementi superiori al dosaggio terapeutico per l'uomo. Nel ratto, dopo esposizioni diverse volte superiori rispetto al livello terapeutico per l'uomo, sono state indotte la basofilia tubulare renale e, dopo esposizioni più elevate, necrosi della papilla renale. Anche nel cane, dopo elevate esposizioni, sono state osservate alterazioni renali e gastrointestinali.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato che il rofecoxib (al dosaggio < 1 volta la dose giornaliera raccomandata nell'uomo basata sull'esposizione sistemica), ha ridotto la fertilità e la sopravvivenza embrio/fetale nel ratto. E' stata anche osservata una riduzione del diametro del dotto arterioso correlata al trattamento che è noto essere associata ai FANS. Studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno dimostrato l'evidenza dello sviluppo di anomalie ad un dosaggio superiore a 50 mg/kg/die (nel ratto questo rappresenta ~ 29 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo, sulla base dell'esposizione sistemica). (vedere 4.3 e 4.6 .) Nel coniglio, tuttavia, il profilo dei metaboliti non è stato determinato; ciò quindi rende difficile stabilire la rilevanza clinica di questo modello animale.

Dati provenienti da uno studio sull'allevamento crociato hanno indicato una tossicità nei cuccioli probabilmente dovuta all'esposizione attraverso il latte delle madri trattate. (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, E172 ferro ossido giallo e E172 ferro ossido rosso (solo nella formulazione da 50 mg).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC opaco/alluminio in confezioni da 2 (solo nella formulazione da 50 mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 e 30 compresse

Blister in PVC opaco/alluminio (monodose) in confezioni da 50 e 500 compresse.

Flaconi in HDPE bianchi, rotondi, con chiusura bianca in polipropilene non a prova di bambino, da 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

20 Luglio 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1)> 12.5 mg compresse

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1)> 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 12,5 mg o 25 mg di rofecoxib.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

12,5 mg

Compressa di colore bianco/crema, di forma rotonda, con superfici leggermente bombate, <con inciso 'MSD 74' su un lato e <NOME DI FANTASIA > sull'altro>.

25 mg

Compressa gialla, di forma rotonda, <con inciso 'MSD 110' su un lato e <NOME DI FANTASIA > sull'altro>.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico nel trattamento dell'artrosi o dell'artrite reumatoide nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<NOME DI FANTASIA > viene somministrato per via orale.

<NOME DI FANTASIA > può essere assunto con o senza cibo.

<NOME DI FANTASIA > non deve essere utilizzato in associazione ad altri prodotti contenenti la medesima sostanza attiva, rofecoxib.

Artrosi

La dose iniziale raccomandata per l'adulto è di 12,5 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, con insufficiente sollievo dai sintomi, un incremento del dosaggio fino a 25 mg al giorno può aumentare l'efficacia. Non deve essere superata la dose giornaliera di 25 mg.

Per il dosaggio di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera sono disponibili anche le compresse da 12,5 mg.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg una volta al giorno. In pazienti con artrite reumatoide (AR) non è stato osservato alcun ulteriore vantaggio significativo con un dosaggio di 50 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a 25 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose giornaliera massima raccomandata è di 25 mg.

Per il dosaggio di 25 mg in monosomministrazione giornaliera sono disponibili anche le compresse da 25 mg.

Anziani: Nell'anziano, (>65 anni), deve essere inizialmente utilizzato il dosaggio minore (12,5 mg al giorno). Deve essere prestata attenzione quando negli anziani si aumenta la dose giornaliera da 12,5 mg a 25 mg.

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. In pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9 o albumina sierica 25-35g/L) non deve essere superato il dosaggio minimo raccomandato di 12,5 mg una volta al giorno. L'esperienza clinica è limitata in particolare nei pazienti con insufficienza epatica moderata e si raccomanda di agire con cautela (vedere 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale: non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con artrosi con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min (vedere 4.4 e 5.2). Attualmente ci sono solo dati limitati in pazienti con AR con clearance della creatinina di 30-80 ml/min.

Uso pediatrico: L'uso di < NOME DI FANTASIA > non è indicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Storia di ipersensibilità alla sostanza attiva o a qualsiasi eccipiente (vedere 6.1).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI)

Pazienti che hanno sviluppato broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Terzo trimestre della gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3)

Disfunzione epatica grave (albumina sierica <25 g/l o punteggio di Child-Pugh \geq 10)

Clearance stimata della creatinina <30ml/min

Malattie infiammatorie intestinali

Insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA III-IV).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

A causa dell'aumento delle possibilità di reazioni avverse ai dosaggi più alti di rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione dopo un aumento del dosaggio e, in assenza di aumento dell'efficacia, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche (vedere 4.2).

In pazienti trattati con rofecoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali per il rofecoxib, per gli altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché rofecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es acido acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per Infarto del Miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebrale, chirurgia per bypass coronarico o chirurgia vascolare periferica). Si deve tuttavia tenere presente che l'uso concomitante di rofecoxib 25 mg e

acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un incremento dell'incidenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo (vedere 4.5 e 5.1).

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche di questi pazienti, devono essere prese contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con rofecoxib.

Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Di conseguenza, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione del rofecoxib può provocare una riduzione della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale e dunque compromettere la funzione renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato per questa condizione sono quelli con significativa compromissione della funzione renale preesistente, insufficienza cardiaca scompensata o cirrosi. In tali pazienti deve essere considerato un monitoraggio della funzione renale.

Usare cautela quando si inizia un trattamento con il rofecoxib in pazienti notevolmente disidratati. E' consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare la terapia con il rofecoxib.

In pazienti che assumono il rofecoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema ed ipertensione. Tali effetti sembrano essere correlati alla dose e si osservano più frequentemente con l'uso cronico di rofecoxib e a dosi terapeutiche superiori. L'incidenza dei casi di ipertensione segnalati con rofecoxib è risultata simile od in alcuni casi leggermente superiore a quella riportata con alcuni altri FANS a dosaggi paragonabili. Poichè il trattamento con il rofecoxib può determinare ritenzione idrica, usare cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione o nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. In questi pazienti il trattamento con rofecoxib deve essere iniziato alla dose minima raccomandata. (vedere 4.5:)

Quando si usa il rofecoxib i pazienti anziani e quelli con disfunzione renale, epatica o cardiaca, devono essere tenuti sotto adeguata osservazione medica.

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compreso il rofecoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con rofecoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con rofecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Rofecoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

Si deve agire con cautela quando rofecoxib viene somministrato in concomitanza con warfarin od altri anticoagulanti orali (vedere 4.5).

L'uso di rofecoxib, come per le altri medicinali con nota attività inibitoria nei confronti della sintesi della cicloossigenasi/prostaglandine, non è raccomandato nelle donne che prevedono di intraprendere una gravidanza (vedere 4.6, 5.1 e 5.3).

Negli studi clinici con il rofecoxib, in circa l'1% dei pazienti, sono stati riportati aumenti dei valori di SGPT [ALT] e/o SGOT [AST] (circa 3 o più volte il limite superiore della norma).

Un paziente con sintomi e/o segni che suggeriscono disfunzione epatica, o in cui si riscontri un test di funzione epatica alterato, deve essere monitorizzato per valutare se gli esami di funzione epatica sono persistentemente alterati. Se si riscontrano esami di funzione epatica persistentemente alterati (tre volte il limite superiore della norma), il rofecoxib deve essere interrotto.

Pazienti in età pediatrica: il rofecoxib non è stato studiato nei bambini e deve essere utilizzato solo nei pazienti adulti.

<NOME DI FANTASIA> compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Nei soggetti in terapia cronica con warfarin, stabilizzati, la somministrazione del rofecoxib 25 mg al giorno è stata associata con un incremento di circa l'8% dell'International Normalized Ratio (INR) del tempo di protrombina (PT). Nei pazienti che assumono il rofecoxib al dosaggio clinico contemporaneamente al warfarin, sono stati segnalati incrementi dell'INR, che ha richiesto l'interruzione della terapia con warfarin e in alcuni casi indotto il recupero dello stato coagulativo. Sono stati inoltre segnalati casi di aumenti dell'INR in pazienti in terapia con rofecoxib e l'anticoagulante fluindione. Quindi, l'INR del tempo di protrombina dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali deve essere attentamente monitorizzato, particolarmente durante i primissimi giorni, quando si inizia la terapia con il rofecoxib o quando si modifica il dosaggio del rofecoxib (vedere 4.4).

In pazienti con ipertensione da lieve a moderata, la somministrazione per 4 settimane di 25 mg/die di rofecoxib con un ACE-inibitore (benazepril, da 10 a 40 mg/die) è stata associata ad una lieve attenuazione dell'effetto antiipertensivo (incremento medio della Pressione Arteriosa Media di 2,8 mmHg) rispetto all'ACE-inibitore da solo. Come con altri agenti che inibiscono la cicloossigenasi, in alcuni pazienti con funzione renale compromessa la somministrazione contemporanea di un ACE-inibitore e rofecoxib può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che è di solito reversibile. Queste interazioni vanno tenute presenti nei pazienti che assumono il rofecoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori.

L'uso concomitante di FANS può anche ridurre l'efficacia antiipertensiva dei beta-bloccanti e dei diuretici, nonché degli altri effetti dei diuretici. Non ci sono dati sulla possibile interazione tra il rofecoxib e β -bloccanti o diuretici.

Allo stato stazionario, il rofecoxib 50 mg una volta al giorno, non ha avuto effetto sull'attività antiaggregante dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di rofecoxib con dosi più elevate di acido acetilsalicilico o di altri FANS.

L'uso concomitante di rofecoxib 25 mg più acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un aumento della frequenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo. (vedere 5.1)

La somministrazione contemporanea di ciclosporina o tacrolimus e FANS può aumentare l'effetto nefrotossico della ciclosporina o del tacrolimus. La funzione renale deve essere monitorizzata quando uno di questi due farmaci viene usato in concomitanza con il rofecoxib.

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto del rofecoxib sulle farmacocinetiche di altri farmaci

La concentrazione plasmatica del litio potrebbe essere aumentata dai FANS. Nel corso dell'esperienza postmarketing con rofecoxib sono stati segnalati incrementi dei livelli plasmatici del litio.

<NOME DI FANTASIA> 12,5, 25 e 50 mg, ciascuna dose somministrata per una volta al giorno per 7 giorni, non ha avuto effetti significativi sulla concentrazione plasmatica del metotrexato misurata mediante AUC_{0-24h} in pazienti in terapia per l'artrite reumatoide con singole dosi settimanali di metotrexato da 7,5 a 20 mg. La somministrazione del rofecoxib al dosaggio di 75 mg (da 3 a 6 volte più elevato rispetto al dosaggio raccomandato per l'artrosi) una volta al giorno per 10 giorni, ha incrementato le concentrazioni plasmatiche del metotrexato (AUC_{0-24h}) del 23% nei pazienti con AR

che ricevevano metotrexato 7,5-15 mg/settimana. Quando il rofecoxib e il metotrexato sono somministrati contemporaneamente, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità correlata al metotrexato.

Negli studi di farmacocinetica non è stata osservata alcuna interazione con la digossina. I pazienti ad alto rischio di tossicità con la digossina devono tuttavia essere monitorati in caso di somministrazione concomitante di rofecoxib e digossina.

I dati *in vivo* sulle interazioni rofecoxib/warfarin e rofecoxib/teofillina suggeriscono che il rofecoxib può determinare una modesta inibizione del CYP1A2. Deve essere prestata attenzione quando si somministra il rofecoxib contemporaneamente ad altri farmaci metabolizzati principalmente tramite il CYP1A2 (ad esempio tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 e 50 mg, somministrato una volta al giorno per 7 giorni, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche ($AUC_{0-\infty}$) di teofillina dal 38 al 60% in individui sani ai quali era stata somministrata una dose singola di teofillina da 300 mg. Quando si inizia o si modifica la terapia con rofecoxib in pazienti in terapia con teofillina si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di teofillina.

Negli studi sull'uomo, utilizzando il test al midazolam somministrato per os e il *breath test* dopo eritromicina somministrata per via endovenosa, è stata valutata la possibilità che il rofecoxib inibisca o induca l'attività del CYP3A4. Il rofecoxib (25 mg al giorno per 12 giorni) ha determinato una modesta induzione del metabolismo del midazolam catalizzato dal CYP3A4, riducendo l'AUC del midazolam del 30%. Questa riduzione è più verosimilmente dovuta ad un aumentato metabolismo di primo passaggio attraverso l'induzione da parte del rofecoxib dell'attività del CYP3A4 intestinale. Rispetto al placebo, il rofecoxib (75 mg al giorno per 14 giorni) non ha prodotto alcun effetto significativo sulla demetilazione dell'eritromicina, indicando l'assenza di induzione dell'attività del CYP3A4 epatico.

Sebbene il rofecoxib produca una modesta induzione dell'attività intestinale del CYP3A4, non si prevede che le farmacocinetiche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A4, siano alterate in misura clinicamente significativa. Deve essere comunque prestata attenzione quando si prescrivono contemporaneamente i substrati del CYP3A4.

In studi di interazione farmacologica, il rofecoxib non ha mostrato effetti clinicamente importanti sulle farmacocinetiche del prednisone/prednisolone o dei contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1).

Sebbene non siano disponibili dati *in vivo* sulla base di studi *in vitro* non si prevede che il rofecoxib inibisca i citocromi P450, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica del rofecoxib

La principale via metabolica del rofecoxib è la riduzione a *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi). In assenza di potenti induttori del citocromo P450 (CYP), il metabolismo catalizzato dal CYP non è la via metabolica dominante del rofecoxib.

La somministrazione contemporanea di rofecoxib con la rifampicina, un potente induttore degli enzimi CYP, ha tuttavia prodotto una riduzione di circa il 50% delle concentrazioni plasmatiche del rofecoxib. Pertanto, quando il rofecoxib viene somministrato contemporaneamente a un potente induttore del metabolismo epatico, deve essere considerato l'uso del dosaggio di 25 mg di rofecoxib.

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha alterato la farmacocinetica plasmatica del rofecoxib. La cimetidina e gli antiacidi non hanno effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica del rofecoxib.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso del rofecoxib, come quello di altre sostanze farmacologiche note per inibire la COX-2 non è raccomandato nelle donne che intendono affrontare una gravidanza (vedere 5.1).

L'uso del rofecoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, come con altre sostanze farmacologiche note per inibire la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina o chiusura prematura del dotto arterioso (vedere 4.3).

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso del rofecoxib nella donna in gravidanza; di conseguenza il rofecoxib non deve essere utilizzato nei primi due trimestri di gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente giustifichi il potenziale rischio per il feto (vedere 5.3).

Madri in allattamento

Non è noto se il rofecoxib venga escreto nel latte umano. Il rofecoxib viene escreto nel latte di ratto. Donne che assumono il rofecoxib non devono allattare. (Vedere 4.3 e 5.3 .)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti che riportano capogiro, vertigini o sonnolenza quando assumono il rofecoxib devono astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, il rofecoxib è stato oggetto di valutazione riguardo la sicurezza in circa 11.600 individui, compresi circa 1.000 pazienti trattati per un anno o più.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati o negli studi clinici su artrosi ed artrite reumatoide, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti trattati con rofecoxib 12,5 mg o 25 mg per un periodo sino a 6 mesi, o nell'esperienza postmarketing:

[Molto comuni (>1/10) Comuni (> 1/100, <1/10) Non comuni (>1/1000, < 1/100) Rari (> 1/10.000, < 1/1000) Molto rari (< 1/10.000 inclusi casi isolati)]

Sangue e sistema linfatico:

Comuni: diminuzione dell'ematocrito

Non comuni: diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione del numero degli eritrociti, diminuzione del numero dei leucociti.

Molto rari: anemia aplastica, pancitopenia, trombocitopenia

Sistema immunitario

Molto rari: reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi .

Metabolismo e nutrizione:

Non comuni: aumento ponderale.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: depressione, diminuzione della acutezza mentale.

Molto rari: ansia, confusione, allucinazioni

Sistema nervoso:

Comuni: cefalea, capogiro.

Non comuni: insonnia, sonnolenza, vertigini.

Molto rari: aggravamento dell'epilessia, parestesie, meningite asettica.

Disturbi oculari:

Molto rari: visione offuscata.

Apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Disturbi cardiaci:

Rari: insufficienza cardiaca congestizia, .

Molto rari: palpitazioni, infarto del miocardio, edema polmonare.

Sistema vascolare:

Comuni: ipertensione

Molto rari: accidente cerebrovascolare, crisi ipertensiva, vasculite.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Non comuni: dispnea:

Molto rari: broncospasmo

Apparato gastrointestinale:

Comuni: dolore addominale, pirosi gastrica, disturbi epigastrici, diarrea, nausea, dispepsia.

Non comuni: distensione addominale, stipsi, ulcera orale, vomito, sintomi digestivi connessi alla presenza di gas, reflusso acido.

Rari: ulcere peptiche, perforazione e sanguinamento gastrointestinale (principalmente negli anziani), gastrite.

Molto rari: aggravamento delle malattie intestinali infiammatorie, , colite, pancreatite.

Sistema epatobiliare:

Comuni: aumento della alanina aminotrasferasi, aumento della aspartato aminotrasferasi.

Non comuni: aumento della fosfatasi alcalina.

Molto rari: epatotossicità inclusa epatite con o senza ittero, insufficienza epatica.

(vedere 4.4)

Cute e annessi:

Comuni: prurito, rash.

Non comuni: dermatite atopica.

Molto rari: alopecia, reazioni di fotosensibilità.

orticaria, reazioni avverse mucocutanee e reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson , necrolisi epidermica tossica.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: crampi muscolari.

Sistema urinario:

Non comuni: incremento dell'azoto ureico [BUN], aumento della creatinina sierica, proteinuria.

Molto rari: iperkalemia, alterazione della funzione renale, inclusa l'insufficienza renale, usualmente reversibile dopo sospensione della terapia (vedere: 4.4).

nefrite interstiziale

Sistema riproduttivo e mammella:

Molto rari: disturbi mestruali.

Disturbi generali e del sito di somministrazione:

Comuni: edema/ritenzione di liquidi.

Non comuni: astenia/faticabilità, dolore toracico.

Negli studi clinici, il profilo degli effetti indesiderati è stato simile nei pazienti trattati con il rofecoxib per un anno o più.

La sindrome nefrosica è stata segnalata in associazione all'uso di altri FANS e non può essere esclusa per il rofecoxib.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di rofecoxib fino a 1.000 mg e di dosi multiple sino a 250 mg/die per 14 giorni non ha comportato una tossicità significativa.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole adottare le comuni misure di supporto, ad esempio rimuovere dal tratto GI materiale non assorbito, monitorare clinicamente il paziente ed istituire, se necessario, una terapia di supporto.

Il rofecoxib non è dializzabile mediante emodialisi; non è noto se il rofecoxib sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antiinfiammatori/ antireumatici, non steroidei, coxib

Codice ATC: MO1 AH02

Il rofecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico, per somministrazione orale.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere . , La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

Nell'uomo, con qualsiasi dosaggio di rofecoxib, non è stata documentata un'inibizione statisticamente significativa della COX-1. Sulla base di dati *in vitro*, durante la somministrazione cronica del rofecoxib > di 250 mg al giorno, potrebbe verificarsi l'inibizione della COX-1.

Gli effetti antiinfiammatori del rofecoxib sono stati dimostrati in modelli animali standard utilizzati per la valutazione dei FANS.

Negli studi di farmacologia clinica il rofecoxib, rispetto al placebo, ha determinato una inibizione dose-dipendente della COX-2 di circa il 70% a dosaggi giornalieri di 12,5 mg e 25 mg, e di circa il 95% al dosaggio giornaliero di 375 mg o dopo una dose singola di 1000 mg. Non si è verificata l'inibizione dose-dipendente della COX-1 rispetto al placebo. Il rofecoxib non ha inibito la sintesi gastrica delle prostaglandine e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

Un ampio studio clinico (circa 8000 pazienti) su pazienti con artrite reumatoide ha confrontato la sicurezza a lungo termine di rofecoxib 50 mg/die (due volte la dose massima raccomandata) e naproxene 500 mg/bid. Il tasso di eventi avversi seri di natura tromboembolica è risultato

significativamente minore nei pazienti trattati con naproxene rispetto ai pazienti trattati con rofecoxib: 0,70 eventi per 100 pazienti-anni rispetto a 1,67 eventi per 100 pazienti-anni. La differenza nell'attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può avere significato clinico nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici (vedere 4.4). Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione di prostaciclina a livello sistemico (e pertanto, possibilmente, a livello endoteliale) senza modificare il trombossano piastrinico. Non è stata stabilita la rilevanza clinica di tali osservazioni.

Il rofecoxib è stato studiato per il trattamento sintomatico dell'artrosi. Le principali valutazioni sull'efficacia sono state effettuate solo sull'articolazione dell'anca o del ginocchio; comunque la popolazione dello studio ha incluso il 33% dei pazienti con artrosi concomitante delle articolazioni inter-falangee, il 21% con artrosi del pollice ed il 35% con artrosi della colonna. Dopo una settimana di terapia (il primo timepoint [o intervallo di osservazione] per la determinazione dell'efficacia), il rofecoxib ha fornito una significativa riduzione del dolore nei pazienti artrosici. Non sono stati valutati i timepoint relativi a periodi di trattamento inferiori ad una settimana. Pertanto, quando si desidera un inizio immediato dell'azione, bisogna considerare la T_{MAX} del rofecoxib (da due a quattro ore).

Rofecoxib 25 mg in monosomministrazione giornaliera è stato studiato nel trattamento sintomatico dell'AR. In pazienti con AR, rofecoxib 25mg in monosomministrazione giornaliera ha apportato miglioramenti significativi ai parametri di risposta legati alla malattia, comprese le valutazioni del dolore e della funzionalità. Gli effetti benefici sono stati mantenuti per l'intero periodo di studio controllato con placebo di 12 settimane. Non è stato osservato alcun ulteriore vantaggio significativo con un dosaggio di 50 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

In una analisi combinata, predefinita, di due studi endoscopici di 24 settimane in pazienti con artrosi, le percentuali dei pazienti con ulcerazione gastroduodenale identificata endoscopicamente sono risultate simili tra placebo e rofecoxib 25 mg e 50 mg/die a 12 settimane. In ognuno di questi studi, l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali è stata significativamente inferiore durante 12 e 24 settimane nei pazienti trattati con il rofecoxib rispetto ai pazienti trattati con ibuprofen 2400 mg/die. In un ulteriore studio di endoscopia a 12 settimane in pazienti con artrosi l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali con diagnosi endoscopica è risultata significativamente superiore in pazienti trattati con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg più rofecoxib 25 mg/die rispetto a pazienti trattati solamente con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg, ed è risultata simile a pazienti trattati solamente con ibuprofene 2400 mg. Nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, il gruppo trattato con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più rofecoxib ha mostrato un aumento nella frequenza di ulcere endoscopiche maggiore di due volte rispetto ai pazienti più giovani. Non sono stati studiati pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più ibuprofene.

In uno studio di endoscopia in pazienti con AR, controllato vs. placebo e controllo attivo, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali nel corso delle 12 settimane è risultata significativamente minore in pazienti trattati con rofecoxib 50mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata) rispetto ai pazienti trattati con naproxene 500 mg/bid.

In una analisi combinata, predefinita di otto studi clinici, l'incidenza cumulativa di SUP accertati del tratto GI superiore in pazienti trattati con il rofecoxib è risultata significativamente inferiore rispetto a quella combinata osservata in pazienti trattati con FANS di confronto (diclofenac 50 mg tre volte al giorno, ibuprofen 800 mg tre volte al giorno e nabumetone 1500 mg al giorno. Questi risultati sono stati influenzati principalmente dall'esperienza con ibuprofen 800 mg tre volte al giorno. Ad un dosaggio di 50 mg l'incidenza di SUP è risultata numericamente maggiore rispetto a 25 mg, rimanendo tuttavia inferiore al rischio calcolato sui dati combinati relativi ai FANS utilizzati in questi studi. Con il rofecoxib le sospensioni per esperienze indesiderate del tratto GI durante 12 mesi sono state minori. Le incidenze di un gruppo predefinito di eventi indesiderati del tratto GI correlati al farmaco, sono state più basse con il rofecoxib durante 12 mesi; questo effetto è stato maggiore durante i primi 6 mesi.

Una riduzione paragonabile nell'incidenza delle SUP è stata osservata in un ampio studio clinico (circa 8.000 pazienti) condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide. I pazienti con necessità di profilassi cardiovascolare con acido acetilsalicilico sono stati esclusi dallo studio. L'uso di rofecoxib 50 mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata) paragonato a naproxene 500 mg/bid è stato associato a riduzioni significative degli eventi gastrointestinali: SUP (2,08 eventi per 100 pazienti-anni vs 4,49 eventi per 100 pazienti-anni), SUP complicate (0,59 per 100 pazienti-anni vs 1,37 per 100 pazienti-anni) e sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore od inferiore (1,15 per 100 pazienti-anni vs 3,04 per 100 pazienti-anni).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il rofecoxib somministrato per via orale viene ben assorbito ai dosaggi raccomandati di 12,5 e 25 mg. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è di circa il 93%. Dopo la somministrazione di 25 mg una volta al giorno fino allo stato stazionario, la concentrazione plasmatica di picco (C_{max} geometrica media=0,305 µg/ml) è stata osservata a circa 2-4 ore (T_{max}) dopo la somministrazione in adulti a digiuno. L'area media sottostante la curva geometrica (AUC_{24h}) è stata di 3,87 µg•h/ml. <NOME DI FANTASIA> compresse e <NOME DI FANTASIA> sospensione orale sono bioequivalenti.

L'assunzione concomitante di cibo non modifica la farmacocinetica del rofecoxib.

Distribuzione

Il rofecoxib è legato per circa l'85% alle proteine plasmatiche umane a concentrazioni comprese tra 0,05 e 25 µg/ml. Nell'uomo il volume di distribuzione (V_{dss}) è circa di 100 litri (approssimativamente 1,55 l/kg).

Il rofecoxib attraversa la placenta nel ratto e nel coniglio, e la barriera ematoencefalica nel ratto.

Metabolismo

Il rofecoxib è ampiamente metabolizzato e circa l'1% di una dose è stata ritrovata nelle urine come farmaco originario. La via metabolica principale è la riduzione epatica con produzione di *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), piuttosto che l'ossidazione da parte degli enzimi del citocromo P450 (CYP).

Nell'uomo sono stati identificati 6 metaboliti. I metaboliti principali erano *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), che rendevano conto di circa il 56% della radioattività rilevata nelle urine, ed il metabolita 5-idrossi-glucuronide, che rendeva conto di un ulteriore 9%. Questi principali metaboliti o non hanno mostrato attività misurabile come inibitori della cicloossigenasi o hanno mostrato una debole attività come inibitori della COX-2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione a soggetti sani di una dose orale di 125 mg di rofecoxib radiomarcato, il 72% della radioattività è stato rilevato nelle urine ed il 14% nelle feci.

L'eliminazione del rofecoxib si verifica quasi esclusivamente sotto forma di metabolita per via renale. Le concentrazioni di rofecoxib allo stato stazionario vengono raggiunte entro 4 giorni con la monosomministrazione giornaliera di 25 mg, con un tasso di accumulo di circa 1,7, corrispondente ad una emivita di accumulo di ~17 ore. Si stima che la clearance plasmatica sia approssimativamente 120 ml/min per una dose di 25 mg.

Caratteristiche dei pazienti

Anziani: nell'anziano (65 anni di età ed oltre) la farmacocinetica è simile a quella del giovane. Nell'anziano, rispetto al giovane, l'esposizione sistemica è maggiore di circa il 30% (vedere 4.2).

Sesso: negli uomini e nelle donne la farmacocinetica del rofecoxib è confrontabile.

Insufficienza epatica: nei pazienti cirrotici con lieve insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la somministrazione di una dose singola di rofecoxib da 25 mg ha determinato una AUC media simile a quella dei soggetti sani a cui è stata somministrata la stessa dose. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9) trattati con 12,5 mg/die per dieci giorni l'AUC media allo stato stazionario è risultata maggiore di circa il 55% rispetto a soggetti sani trattati con la stessa dose. La dose giornaliera massima di rofecoxib nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9 o albumina sierica 25-35 g/l) deve essere di 12,5 mg. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh > 9 o albumina sierica <25 g/l). (vedere 4.2 e 4.3).

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una singola dose di 50 mg di rofecoxib nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio in emodialisi non è stata significativamente diversa da quella dei soggetti sani. L'emodialisi ha contribuito all'eliminazione in maniera trascurabile (clearance dialitica ~ 40 ml/min). (vedere 4.3 e 4.4).

Pazienti pediatrici: la farmacocinetica del rofecoxib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici, è stato dimostrato che il rofecoxib non è genotossico, mutagenico o cancerogeno. In uno studio di tossicità cronica nel ratto, basato sull'esposizione sistemica, il rofecoxib ha provocato ulcere intestinali a dosaggi comparabili e lievementi superiori al dosaggio terapeutico per l'uomo. Nel ratto, dopo esposizioni diverse volte superiori rispetto al livello terapeutico per l'uomo, sono state indotte la basofilia tubulare renale e, dopo esposizioni più elevate, necrosi della papilla renale. Anche nel cane, dopo elevate esposizioni, sono state osservate alterazioni renali e gastrointestinali.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato che il rofecoxib (al dosaggio uguale o superiore 2 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo basata sull'esposizione sistemica), ha ridotto la fertilità e la sopravvivenza embrionaria/fetale nel ratto. È stata anche osservata una riduzione del diametro del dotto arterioso correlata al trattamento che è noto essere associata ai FANS. Studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno dimostrato l'evidenza dello sviluppo di anomalie ad un dosaggio superiore a 50 mg/kg/die (nel ratto questo rappresenta circa 29 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo, sulla base dell'esposizione sistemica). (vedere 4.3 e 4.6.) Nel coniglio, tuttavia, il profilo dei metaboliti non è stato determinato; ciò quindi rende difficile stabilire la rilevanza clinica di questo modello animale.

Dati provenienti da uno studio sull'allevamento crociato hanno indicato una tossicità nel neonato probabilmente dovuta all'esposizione attraverso il latte delle nutrici trattate. (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, e ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni..

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC opaco/alluminio

In confezioni contenenti:

2, 5, 7, 10, 14, 15, 20,28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 e 98 compresse

Blister in PVC opaco/alluminio monodose da 50 e 500 compresse

Flaconi in HDPE bianchi, stondat con chiusura non-a prova di bambino, bianca, in polipropilene contenente 30 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1) > 12.5 mg/5 ml sospensione orale

<NOME DI FANTASIA (vedere Allegato 1) > 25 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

12,5 mg/5 ml Sospensione Orale

5 ml di sospensione orale contengono 12,5 mg di rofecoxib.

25 mg/5 ml Sospensione Orale

5 ml di sospensione orale contengono 25 mg di rofecoxib.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

< NOME DI FANTASIA > è disponibile come sospensione opaca, di colore bianco-giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico nel trattamento dell'artrosi o dell'artrite reumatoide nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

< NOME DI FANTASIA > viene somministrato per via orale.

< NOME DI FANTASIA > può essere assunto con o senza cibo.

< NOME DI FANTASIA > non deve essere utilizzato in associazione ad altri prodotti contenenti la medesima sostanza attiva, rofecoxib.

Artrosi

La dose iniziale raccomandata per l'adulto è di 12,5 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, con insufficiente sollievo dai sintomi, un incremento del dosaggio fino a 25 mg al giorno può aumentare l'efficacia. Non deve essere superata la dose giornaliera di 25 mg.

Per il dosaggio di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera è disponibile anche la sospensione orale da 12,5 mg/5 ml.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg una volta al giorno. In pazienti con artrite reumatoide (AR) non è stato osservato alcun ulteriore vantaggio significativo con un dosaggio di 50 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a 25 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose giornaliera massima raccomandata è di 25 mg.

Per il dosaggio di 25 mg in monosomministrazione giornaliera è disponibile anche la sospensione orale da 25 mg/5 ml.

Anziani: Nell'anziano, (>65 anni), deve essere inizialmente utilizzato il dosaggio minore (12,5 mg al giorno). Deve essere prestata attenzione quando negli anziani si aumenta la dose giornaliera da 12,5 mg a 25 mg.

Insufficienza epatica: nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. In pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9 o albumina sierica 25-35g/L) non deve essere superato il dosaggio minimo raccomandato di 12,5 mg una volta al giorno. L'esperienza clinica è limitata in particolare nei pazienti con insufficienza epatica moderata e si raccomanda di agire con cautela (vedere 4.4 e 5.2').

Insufficienza renale: non è necessario l'aggiustamento del dosaggio per i pazienti con artrosi con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min (vedere 4.4 e 5.2). Attualmente ci sono solo dati limitati in pazienti con AR con clearance della creatinina di 30-80 ml/min.

Uso pediatrico: L'uso di < NOME DI FANTASIA > non è indicato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Storia di ipersensibilità alla sostanza attiva o a qualsiasi eccipiente (vedere 6.1).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale (GI)

Pazienti che hanno sviluppato broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Terzo trimestre della gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3)

Disfunzione epatica grave (albumina sierica <25 g/l o punteggio di Child-Pugh \geq 10)

Clearance stimata della creatinina <30ml/min

Malattie infiammatorie intestinali

Insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA III-IV).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

A causa dell'aumento delle possibilità di reazioni avverse ai dosaggi più alti di rofecoxib, altri inibitori della COX-2 e FANS, i pazienti devono essere sottoposti a valutazione dopo un aumento del dosaggio e, in assenza di aumento dell'efficacia, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche (vedere 4.2).

In pazienti trattati con rofecoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (SUP)], alcune delle quali ad esito infausto.

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicazioni gastrointestinali con i FANS: anziani, pazienti in terapia con qualsiasi altro FANS od acido acetilsalicilico in concomitanza, o pazienti con una storia di patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Vi è un aumento del rischio di effetti avversi per il rofecoxib, per gli altri inibitori della COX-2 e FANS assunti in concomitanza con acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio).

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche poiché non hanno effetto sulla funzione piastrinica. Poiché rofecoxib non inibisce l'aggregazione piastrinica, le terapie antiplastriniche (per es acido

acetilsalicilico) non devono essere interrotte e ove indicato devono essere prese in considerazione nei pazienti a rischio o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari o eventi trombotici di altra natura (anamnesi positiva per Infarto del Miocardio, angina, cardiopatia ischemica, cardiopatia aterosclerotica, attacco cardiaco, ischemia cerebrale, chirurgia per bypass coronarico o chirurgia vascolare periferica). Si deve tuttavia tenere presente che l'uso concomitante di rofecoxib 25 mg e acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un incremento dell'incidenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo (vedere 4.5 e 5.1).

A causa del profilo farmacodinamico degli inibitori della COX-2 descritto sopra, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica. In caso di evidenza clinica di peggioramento nelle condizioni cliniche di questi pazienti, devono essere prese contromisure adeguate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con rofecoxib.

Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Di conseguenza, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione del rofecoxib può provocare una riduzione della produzione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale e dunque compromettere la funzione renale. I pazienti che presentano il rischio più elevato per questa condizione sono quelli con significativa compromissione della funzione renale preesistente, insufficienza cardiaca scompensata o cirrosi. In tali pazienti deve essere considerato un monitoraggio della funzione renale.

Usare cautela quando si inizia un trattamento con il rofecoxib in pazienti notevolmente disidratati. E' consigliabile reidratare i pazienti prima di iniziare la terapia con il rofecoxib.

In pazienti che assumono il rofecoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema ed ipertensione. Tali effetti sembrano essere correlati alla dose e si osservano più frequentemente con l'uso cronico di rofecoxib e a dosi terapeutiche superiori. L'incidenza dei casi di ipertensione segnalati con rofecoxib è risultata simile od in alcuni casi leggermente superiore a quella riportata con alcuni altri FANS a dosaggi paragonabili. Poichè il trattamento con il rofecoxib può determinare ritenzione idrica, usare cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione o nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. In questi pazienti il trattamento con rofecoxib deve essere iniziato alla dose minima raccomandata (vedere 4.5).

Quando si usa il rofecoxib i pazienti anziani e quelli con disfunzione renale, epatica o cardiaca, devono essere tenuti sotto adeguata osservazione medica.

Nel corso della sorveglianza post-marketing sono state segnalate reazioni cutanee serie, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson, e la necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso dei FANS compreso il rofecoxib (vedere 4.8). In pazienti trattati con rofecoxib sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi ed angioedema) (vedere 4.8). Il trattamento con rofecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di ipersensibilità.

Rofecoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione.

Si deve agire con cautela quando rofecoxib viene somministrato in concomitanza con warfarin od altri anticoagulanti orali (vedere 4.5).

L'uso di rofecoxib, come per altri prodotti medicinali con nota attività inibitoria nei confronti della sintesi della cicloossigenasi/prostaglandine, non è raccomandato nelle donne che prevedono di intraprendere una gravidanza (vedere 4.6, 5.1 e 5.3).

Negli studi clinici con il rofecoxib, in circa l'1% dei pazienti, sono stati riportati aumenti dei valori di SGPT [ALT] e/o SGOT [AST] (circa 3 o più volte il limite superiore della norma).

Un paziente con sintomi e/o segni che suggeriscono disfunzione epatica, o in cui si riscontri un test di funzione epatica alterato, deve essere monitorizzato per valutare se gli esami di funzione epatica sono persistentemente alterati. Se si riscontrano esami di funzione epatica persistentemente alterati (tre volte il limite superiore della norma), il rofecoxib deve essere interrotto.

Pazienti in età pediatrica: il rofecoxib non è stato studiato nei bambini e deve essere utilizzato solo nei pazienti adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Nei soggetti in terapia cronica con warfarin, stabilizzati, la somministrazione del rofecoxib 25 mg al giorno è stata associata con un incremento di circa l'8% dell'International Normalized Ratio (INR) del tempo di protrombina (PT). Nei pazienti che assumono il rofecoxib al dosaggio clinico contemporaneamente al warfarin, sono stati segnalati incrementi dell'INR, che ha richiesto l'interruzione della terapia con warfarin e in alcuni casi indotto il recupero dello stato coagulativo. Sono stati inoltre segnalati casi di aumenti dell'INR in pazienti in terapia con rofecoxib e l'anticoagulante fluindione. Quindi, l'INR del tempo di protrombina dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali deve essere attentamente monitorizzato, particolarmente durante i primissimi giorni, quando si inizia la terapia con il rofecoxib o quando si modifica il dosaggio del rofecoxib (vedere 4.4).

In pazienti con ipertensione da lieve a moderata, la somministrazione per 4 settimane di 25 mg/die di rofecoxib con un ACE-inibitore (benazepril, da 10 a 40 mg/die) è stata associata ad una lieve attenuazione dell'effetto antiipertensivo (incremento medio della Pressione Arteriosa Media di 2,8 mmHg) rispetto all'ACE-inibitore da solo. Come con altri agenti che inibiscono la cicloossigenasi, in alcuni pazienti con funzione renale compromessa la somministrazione contemporanea di un ACE-inibitore e rofecoxib può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale, che è di solito reversibile. Queste interazioni vanno tenute presenti nei pazienti che assumono il rofecoxib in concomitanza con gli ACE-inibitori.

L'uso concomitante di FANS può anche ridurre l'efficacia antiipertensiva dei beta-bloccanti e dei diuretici, nonché degli altri effetti dei diuretici. Non ci sono dati sulla possibile interazione tra il rofecoxib e beta-bloccanti o diuretici.

Allo stato stazionario, il rofecoxib 50 mg una volta al giorno, non ha avuto effetto sull'attività antiaggregante dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di rofecoxib con dosi più elevate di acido acetilsalicilico o di altri FANS.

L'uso concomitante di rofecoxib 25 mg più acido acetilsalicilico a basso dosaggio (81 mg) dà luogo ad un aumento della frequenza di ulcere endoscopiche rispetto all'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio da solo (vedere 5.1).

La somministrazione contemporanea di ciclosporina o tacrolimus e FANS può aumentare l'effetto nefrotossico della ciclosporina o del tacrolimus. La funzione renale deve essere monitorizzata quando uno di questi due farmaci viene usato in concomitanza con il rofecoxib.

Interazioni farmacocinetiche

L'effetto del rofecoxib sulle farmacocinetiche di altri farmaci

La concentrazione plasmatica del litio potrebbe essere aumentata dai FANS. Nel corso dell'esperienza post-marketing con rofecoxib sono stati segnalati incrementi dei livelli plasmatici del litio.

< NOME DI FANTASIA > 12,5, 25 e 50 mg, ciascuna dose somministrata per una volta al giorno per 7 giorni, non ha avuto effetti significativi sulla concentrazione plasmatica del metotrexato misurata mediante AUC_{0-24h} in pazienti in terapia per l'artrite reumatoide con singole dosi settimanali di metotrexato da 7,5 a 20 mg. La somministrazione del rofecoxib al dosaggio di 75 mg (da 3 a 6 volte più elevato rispetto al dosaggio raccomandato per l'artrosi) una volta al giorno per 10 giorni, ha incrementato le concentrazioni plasmatiche del metotrexato (AUC_{0-24h}) del 23% nei pazienti con AR

che ricevevano metotrexato 7,5-15 mg/settimana. Quando il rofecoxib e il metotrexato sono somministrati contemporaneamente, deve essere preso in considerazione un adeguato monitoraggio della tossicità correlata al metotrexato.

Negli studi di farmacocinetica non è stata osservata alcuna interazione con la digossina. I pazienti ad alto rischio di tossicità con la digossina devono tuttavia essere monitorati in caso di somministrazione concomitante di rofecoxib e digossina.

I dati *in vivo* sulle interazioni rofecoxib/warfarin e rofecoxib/teofillina suggeriscono che il rofecoxib può determinare una modesta inibizione del CYP1A2. Deve essere prestata attenzione quando si somministra il rofecoxib contemporaneamente ad altri farmaci metabolizzati principalmente tramite il CYP1A2 (ad esempio tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Rofecoxib 12,5, 25 e 50 mg, somministrato una volta al giorno per 7 giorni, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche ($AUC_{0-\infty}$) di teofillina dal 38 al 60% in individui sani ai quali era stata somministrata una dose singola di teofillina da 300 mg. Quando si inizia o si modifica la terapia con rofecoxib in pazienti in terapia con teofillina si deve prendere in considerazione un adeguato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di teofillina.

Negli studi sull'uomo, utilizzando il test al midazolam somministrato per os e il *breath test* dopo eritromicina somministrata per via endovenosa, è stata valutata la possibilità che il rofecoxib inibisca o induca l'attività del CYP3A4. Il rofecoxib (25 mg al giorno per 12 giorni) ha determinato una modesta induzione del metabolismo del midazolam catalizzato dal CYP3A4, riducendo l'AUC del midazolam del 30%. Questa riduzione è più verosimilmente dovuta ad un aumentato metabolismo di primo passaggio attraverso l'induzione da parte del rofecoxib dell'attività del CYP3A4 intestinale. Rispetto al placebo, il rofecoxib (75 mg al giorno per 14 giorni) non ha prodotto alcun effetto significativo sulla demetilazione dell'eritromicina, indicando l'assenza di induzione dell'attività del CYP3A4 epatico.

Sebbene il rofecoxib produca una modesta induzione dell'attività intestinale del CYP3A4, non si prevede che le farmacocinetiche dei farmaci metabolizzati principalmente dal CYP3A4, siano alterate in misura clinicamente significativa. Deve essere comunque prestata attenzione quando si prescrivono contemporaneamente i substrati del CYP3A4.

In studi di interazione farmacologica, il rofecoxib non ha mostrato effetti clinicamente importanti sulle farmacocinetiche del prednisone/prednisolone o dei contraccettivi orali (etinilestradiolo/noretindrone 35/1).

Sebbene non siano disponibili dati *in vivo* sulla base di studi *in vitro* non si prevede che il rofecoxib inibisca i citocromi P450, 2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica del rofecoxib

La principale via metabolica del rofecoxib è la riduzione a *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi). In assenza di potenti induttori del citocromo P450 (CYP), il metabolismo catalizzato dal CYP non è la via metabolica dominante del rofecoxib.

La somministrazione contemporanea di rofecoxib con la rifampicina, un potente induttore degli enzimi CYP, ha tuttavia prodotto una riduzione di circa il 50% delle concentrazioni plasmatiche del rofecoxib. Pertanto, quando il rofecoxib viene somministrato contemporaneamente a un potente induttore del metabolismo epatico, deve essere considerato l'uso del dosaggio di 25 mg di rofecoxib.

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) non ha alterato la farmacocinetica plasmatica del rofecoxib. La cimetidina e gli antiacidi non hanno effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica del rofecoxib.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso del rofecoxib, come quello di altre sostanze farmacologiche note per inibire la COX-2 non è raccomandato nelle donne che intendono affrontare una gravidanza (vedere 5.1).

L'uso del rofecoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, come con altre sostanze farmacologiche note per inibire la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina o chiusura prematura del dotto arterioso (vedere 4.3).

Non vi sono studi adeguati e ben controllati sull'uso del rofecoxib nella donna in gravidanza; di conseguenza il rofecoxib non deve essere utilizzato nei primi due trimestri di gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente giustifichi il potenziale rischio per il feto (vedere 5.3).

Madri in allattamento

Non è noto se il rofecoxib venga escreto nel latte umano. Il rofecoxib viene escreto nel latte di ratto. Donne che assumono il rofecoxib non devono allattare (vedere 4.3 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti che riportano capogiro, vertigini o sonnolenza quando assumono il rofecoxib devono astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, il rofecoxib è stato oggetto di valutazione riguardo la sicurezza in circa 11.600 individui, compresi circa 1.000 pazienti trattati per un anno o più.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati o negli studi clinici su artrosi ed artrite reumatoide, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nei pazienti trattati con rofecoxib 12,5 mg o 25 mg per un periodo sino a 6 mesi, o nell'esperienza post-marketing:

[Molto comuni (>1/10) Comuni (> 1/100, <1/10) Non comuni (>1/1000, < 1/100) Rari (>1/10.000, < 1/1000) Molto rari (< 1/10.000 inclusi casi isolati)]

Sangue e sistema linfatico:

Comuni: diminuzione dell'ematocrito.

Non comuni: diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione del numero degli eritrociti, diminuzione del numero dei leucociti.

Molto rari: anemia aplastica, pancitopenia, trombocitopenia.

Sistema immunitario:

Molto rari: reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema, reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Metabolismo e nutrizione:

Non comuni: aumento ponderale.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: depressione, diminuzione della acutezza mentale.

Molto rari: ansia, confusione, allucinazioni.

Sistema nervoso:

Comuni: cefalea, capogiro.

Non comuni: insonnia, sonnolenza, vertigini.

Molto rari: aggravamento dell'epilessia, parestesie, meningite asettica.

Disturbi oculari:

Molto rari: visione offuscata.

Apparato uditivo e vestibolare:

Non comuni: tinnito.

Disturbi cardiaci:

Rari: insufficienza cardiaca congestizia,

Molto rari: palpitazioni, infarto del miocardio, edema polmonare.

Sistema vascolare:

Comuni: ipertensione.

Molto rari: accidente cerebrovascolare, crisi ipertensiva, vasculite.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Non comuni: dispnea.

Molto rari: broncospasmo.

Apparato gastrointestinale:

Comuni: dolore addominale, pirosi gastrica, disturbi epigastrici, diarrea, nausea, dispepsia.

Non comuni: distensione addominale, stipsi, ulcera orale, vomito, sintomi digestivi connessi alla presenza di gas, reflusso acido.

Rari: ulcere peptiche, perforazione e sanguinamento gastrointestinale (principalmente negli anziani), gastrite.

Molto rari: aggravamento delle malattie intestinali infiammatorie, colite, pancreatite.

Sistema epatobiliare:

Comuni: aumento della alanina aminotrasferasi, aumento della aspartato aminotrasferasi.

Non comuni: aumento della fosfatasi alcalina.

Molto rari: epatotossicità inclusa epatite con o senza ittero, insufficienza epatica.

(vedere 4.4)

Cute e annessi:

Comuni: prurito, rash.

Non comuni: dermatite atopica.

Molto rari: alopecia, reazioni di fotosensibilità, orticaria, reazioni avverse mucocutanee e reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo:

Non comuni: crampi muscolari.

Sistema urinario:

Non comuni: incremento dell'azoto ureico [BUN], aumento della creatinina sierica, proteinuria.

Molto rari: iperkalemia, alterazione della funzione renale, inclusa l'insufficienza renale, usualmente reversibile dopo sospensione della terapia (vedere 4.4), nefrite interstiziale.

Sistema riproduttivo e mammella:

Molto rari: disturbi mestruali.

Disturbi generali e del sito di somministrazione:

Comuni: edema/ritenzione di liquidi.

Non comuni: astenia/faticabilità, dolore toracico.

Negli studi clinici, il profilo degli effetti indesiderati è stato simile nei pazienti trattati con il rofecoxib per un anno o più.

La sindrome nefrosica è stata segnalata in associazione all'uso di altri FANS e non può essere esclusa per il rofecoxib.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di rofecoxib fino a 1.000 mg e di dosi multiple sino a 250 mg/die per 14 giorni non ha comportato una tossicità significativa.

In caso di sovradosaggio, è ragionevole adottare le comuni misure di supporto, ad esempio rimuovere dal tratto GI materiale non assorbito, monitorare clinicamente il paziente ed istituire, se necessario, una terapia di supporto.

Il rofecoxib non è dializzabile mediante emodialisi; non è noto se il rofecoxib sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antiinfiammatori/ antireumatici, non steroidei, coxib

Codice ATC: MO1 AH02

Il rofecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico, per somministrazione orale.

La cicloossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidei del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzione renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stata stabilita.

Nell'uomo, con qualsiasi dosaggio di rofecoxib, non è stata documentata un'inibizione statisticamente significativa della COX-1. Sulla base di dati *in vitro*, durante la somministrazione cronica del rofecoxib > di 250 mg al giorno, potrebbe verificarsi l'inibizione della COX-1.

Gli effetti antiinfiammatori del rofecoxib sono stati dimostrati in modelli animali standard utilizzati per la valutazione dei FANS.

Negli studi di farmacologia clinica il rofecoxib, rispetto al placebo, ha determinato una inibizione dose-dipendente della COX-2 di ~70% a dosaggi giornalieri di 12,5 mg e 25 mg, e di ~95% al dosaggio giornaliero di 375 mg o dopo una dose singola di 1000 mg. Non si è verificata l'inibizione dose-dipendente della COX-1 rispetto al placebo. Il rofecoxib non ha inibito la sintesi gastrica delle prostaglandine e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

Un ampio studio clinico (circa 8000 pazienti) su pazienti con artrite reumatoide ha confrontato la sicurezza a lungo termine di rofecoxib 50 mg/die (due volte la dose massima raccomandata) e naproxene 500 mg/bid. Il tasso di eventi avversi seri di natura tromboembolica è risultato significativamente minore nei pazienti trattati con naproxene rispetto ai pazienti trattati con rofecoxib: 0,70 eventi per 100 pazienti/anno rispetto a 1,67 eventi per 100 pazienti-anni. La differenza nell'attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può avere significato clinico nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici (vedere 4.4). Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione di prostaciclina a livello sistemico (e pertanto, possibilmente, a livello endoteliale) senza modificare il trombossano piastrinico. Non è stata stabilita la rilevanza clinica di tali osservazioni.

Il rofecoxib è stato studiato per il trattamento sintomatico dell'artrosi. Le principali valutazioni sull'efficacia sono state effettuate solo sull'articolazione dell'anca o del ginocchio; comunque la popolazione dello studio ha incluso il 33% dei pazienti con artrosi concomitante delle articolazioni inter-falangee, il 21% con artrosi del pollice ed il 35% con artrosi della colonna. Dopo una settimana di terapia (il primo timepoint [o intervallo di osservazione] per la determinazione dell'efficacia), il rofecoxib ha fornito una significativa riduzione del dolore nei pazienti artrosici. Non sono stati valutati i timepoint relativi a periodi di trattamento inferiori ad una settimana. Pertanto, quando si desidera un inizio immediato dell'azione, bisogna considerare la T_{max} del rofecoxib (da due a quattro ore).

Rofecoxib 25 mg in monosomministrazione giornaliera è stato studiato nel trattamento sintomatico dell'AR. In pazienti con AR, rofecoxib 25mg in monosomministrazione giornaliera ha apportato miglioramenti significativi ai parametri di risposta legati alla malattia, comprese le valutazioni del dolore e della funzionalità. Gli effetti benefici sono stati mantenuti per l'intero periodo di studio controllato con placebo di 12 settimane. Non è stato osservato alcun ulteriore vantaggio significativo con un dosaggio di 50 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto a 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

In una analisi combinata, predefinita, di due studi endoscopici di 24 settimane in pazienti con artrosi, le percentuali dei pazienti con ulcerazione gastroduodenale identificata endoscopicamente sono risultate simili tra placebo e rofecoxib 25 mg e 50 mg/die a 12 settimane. In ognuno di questi studi, l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali è stata significativamente inferiore durante 12 e 24 settimane nei pazienti trattati con il rofecoxib rispetto ai pazienti trattati con ibuprofen 2400 mg/die. In un ulteriore studio di endoscopia in pazienti con artrosi l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali con diagnosi endoscopica è risultata significativamente superiore in pazienti trattati con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg più rofecoxib 25 mg/die rispetto a pazienti trattati solamente con acido acetilsalicilico a basso dosaggio 81 mg, ed è risultata simile a pazienti trattati solamente con ibuprofene 2400 mg. Nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, il gruppo trattato con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più rofecoxib ha mostrato un aumento nella frequenza di ulcere endoscopiche maggiore di due volte rispetto ai pazienti più giovani. Non sono stati studiati pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio più ibuprofene.

In uno studio di endoscopia in pazienti con AR, controllato vs. placebo e controllo attivo, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, l'incidenza cumulativa di ulcere gastroduodenali nel corso delle 12 settimane è risultata significativamente minore in pazienti trattati con rofecoxib 50mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata) rispetto ai pazienti trattati con naproxene 500 mg/bid.

In una analisi combinata, predefinita di otto studi clinici, l'incidenza cumulativa di SUP accertati del tratto GI superiore in pazienti trattati con il rofecoxib è risultata significativamente inferiore rispetto a quella combinata osservata in pazienti trattati con FANS di confronto (diclofenac 50 mg tre volte al giorno, ibuprofen 800 mg tre volte al giorno e nabumetone 1500 mg al giorno. Questi risultati sono stati influenzati principalmente dall'esperienza con ibuprofen 800 mg tre volte al giorno. Ad un dosaggio di 50 mg l'incidenza di SUP è risultata numericamente maggiore rispetto a 25 mg, rimanendo tuttavia inferiore al rischio calcolato sui dati combinati relativi ai FANS utilizzati in questi studi. Con il rofecoxib le sospensioni per esperienze indesiderate del tratto GI durante 12 mesi sono state minori. Le incidenze di un gruppo predefinito di eventi indesiderati del tratto GI correlati al farmaco, sono state più basse con il rofecoxib durante 12 mesi; questo effetto è stato maggiore durante i primi 6 mesi.

Una riduzione paragonabile nell'incidenza delle SUP è stata osservata in un ampio studio clinico (circa 8000 pazienti) condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide. I pazienti con necessità di profilassi cardiovascolare con acido acetilsalicilico sono stati esclusi dallo studio. L'uso di rofecoxib 50 mg in monosomministrazione giornaliera (due volte la dose massima raccomandata) paragonato a naproxene 500 mg/bid è stato associato a riduzioni significative degli eventi gastrointestinali: SUP (2,08 eventi per 100 pazienti-anni vs 4,49 eventi per 100 pazienti-anni), SUP complicate (0,59 per 100 pazienti-anni vs 1,37 per 100 pazienti-anni) e sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore od inferiore (1,15 per 100 pazienti-anni vs 3,04 per 100 pazienti-anni).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il rofecoxib somministrato per via orale viene ben assorbito ai dosaggi raccomandati di 12,5 e 25 mg. La biodisponibilità media dopo somministrazione orale è di circa il 93%. Dopo la somministrazione di 25 mg una volta al giorno fino allo stato stazionario, la concentrazione plasmatica di picco (C_{\max} geometrica media=0,305 µg/ml) è stata osservata a circa 2-4 ore (T_{\max}) dopo la somministrazione in adulti a digiuno. L'area media sottostante la curva geometrica (AUC_{24h}) è stata di 3,87 µg•h/ml. < NOME DI FANTASIA > compresse e < NOME DI FANTASIA > sospensione orale sono bioequivalenti.

L'assunzione concomitante di cibo non modifica la farmacocinetica del rofecoxib.

Distribuzione

Il rofecoxib è legato per circa l'85% alle proteine plasmatiche umane a concentrazioni comprese tra 0,05 e 25 µg/ml. Nell'uomo il volume di distribuzione (V_{dss}) è circa di 100 litri (approssimativamente 1,55 l/kg).

Il rofecoxib attraversa la placenta nel ratto e nel coniglio, e la barriera ematoencefalica nel ratto.

Metabolismo

Il rofecoxib è ampiamente metabolizzato e ~1% di una dose è stata ritrovata nelle urine come farmaco originario. La via metabolica principale è la riduzione epatica con produzione di *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), piuttosto che l'ossidazione da parte degli enzimi del citocromo P450 (CYP).

Nell'uomo sono stati identificati 6 metaboliti. I metaboliti principali erano *cis*- e *trans*-diidrorofecoxib (come idrossiacidi), che rendevano conto di circa il 56% della radioattività rilevata nelle urine, ed il metabolita 5-idrossi-glucuronide, che rendeva conto di un ulteriore 9%. Questi principali metaboliti o non hanno mostrato attività misurabile come inibitori della cicloossigenasi o hanno mostrato una debole attività come inibitori della COX-2.

Eliminazione

Dopo la somministrazione a soggetti sani di una dose orale di 125 mg di rofecoxib radiomarcato, il 72% della radioattività è stato rilevato nelle urine ed il 14% nelle feci.

L'eliminazione del rofecoxib si verifica quasi esclusivamente sotto forma di metabolita per via renale. Le concentrazioni di rofecoxib allo stato stazionario vengono raggiunte entro 4 giorni con la monosomministrazione giornaliera di 25 mg, con un tasso di accumulo di circa 1,7, corrispondente ad una emivita di accumulo di ~17 ore. Si stima che la clearance plasmatica sia approssimativamente 120 ml/min per una dose di 25 mg.

Caratteristiche dei pazienti

Anziani: nell'anziano (65 anni di età ed oltre) la farmacocinetica è simile a quella del giovane.

Nell'anziano, rispetto al giovane, l'esposizione sistemica è maggiore di ~30% (vedere 4.2).

Sesso: negli uomini e nelle donne la farmacocinetica del rofecoxib è confrontabile.

Insufficienza epatica: nei pazienti cirrotici con lieve insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh 5-6) la somministrazione di una dose singola di rofecoxib da 25 mg ha determinato una AUC media simile a quella dei soggetti sani a cui è stata somministrata la stessa dose. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9) trattati con 12,5 mg/die per dieci giorni l'AUC media allo stato stazionario è risultata maggiore di circa il 55% rispetto a soggetti sani trattati con la stessa dose. La dose giornaliera massima di rofecoxib nei pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh 7-9 o albumina sierica 25-35 g/l) deve essere di 12,5 mg. Non ci sono dati clinici o farmacocinetici nei pazienti con grave insufficienza epatica (punteggio di Child-Pugh >9 o albumina sierica <25 g/l), (vedere 4.2 e 4.3).

Insufficienza renale: la farmacocinetica di una singola dose di 50 mg di rofecoxib nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio in emodialisi non è stata significativamente diversa da quella dei soggetti sani. L'emodialisi ha contribuito all'eliminazione in maniera trascurabile (clearance dialitica ~ 40 ml/min), (vedere 4.3 e 4.4).

Pazienti pediatrici: la farmacocinetica del rofecoxib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici, è stato dimostrato che il rofecoxib non è genotossico, mutagenico o cancerogeno.

In uno studio di tossicità cronica nel ratto, basato sull'esposizione sistemica, il rofecoxib ha provocato ulcere intestinali a dosaggi comparabili e lievementi superiori al dosaggio terapeutico per l'uomo. Nel ratto, dopo esposizioni diverse volte superiori rispetto al livello terapeutico per l'uomo, sono state indotte la basofilia tubulare renale e, dopo esposizioni più elevate, necrosi della papilla renale. Anche nel cane, dopo elevate esposizioni, sono state osservate alterazioni renali e gastrointestinali.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato che il rofecoxib (al dosaggio uguale o superiore 2 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo basata sull'esposizione sistemica), ha ridotto la fertilità e la sopravvivenza embrio/fetale nel ratto. E' stata anche osservata una riduzione del diametro del dotto arterioso correlata al trattamento che è noto essere associata ai FANS. Studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno dimostrato l'evidenza dello sviluppo di anomalie ad un dosaggio superiore a 50 mg/kg/die (nel ratto questo rappresenta ~29 volte la dose giornaliera raccomandata nell'uomo, sulla base dell'esposizione sistemica), (vedere 4.3 e 4.6). Nel coniglio, tuttavia, il profilo dei metaboliti non è stato determinato; ciò quindi rende difficile stabilire la rilevanza clinica di questo modello animale.

Dati provenienti da uno studio sull'allevamento crociato hanno indicato una tossicità nei cuccioli probabilmente dovuta all'esposizione attraverso il latte delle madri trattate (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xantana, sorbitolo 70% (crystallizzabile), sodio citrato, acido citrico monoidrato, aroma di fragola (Givaudan Roure), ed acqua purificata. Sono aggiunti come conservanti sodio metile paraidrossibenzoato e sodio propile paraidrossibenzoato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro color ambra con chiusura a prova di bambino contenente 150 ml di sospensione orale. Ciascuna confezione contiene un cucchiaino dosatore in polistirene da 5 ml.

Ciascuna confezione contiene 1 o 2 flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Agitare bene prima dell'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

{Nome ed indirizzo}

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO