

**ANEXO I**

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

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Arcoxia	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Arcoxia	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Auxib	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Auxib	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Auxib	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranacox	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranacox	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Ranacox	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Chipre	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónia	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónia	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónia	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Holanda Holanda	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Turox	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Turox	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Turox	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Etoricoxib MSD	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Etoricoxib MSD	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Etoricoxib MSD	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Auxib	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Auxib	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Auxib	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Alemanha	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Arcoxia	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Arcoxia	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Turox	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Turox	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Vianex S.A Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athens Grécia	Turox	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungria	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungria	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Budapest Hungria	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Holanda	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Tablet	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Tablet	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Tablet	Via oral
Itália	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Itália	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	90mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Merck Sharp E Dohme Italia S.p.A Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itália	Algix	60mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itália	Algix	90mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Itália	Algix	120mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	60mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	90mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Itália	Recoxib	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itália	Tauxib	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itália	Tauxib	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 00144 Roma Itália	Tauxib	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letónia	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letónia	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letónia	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Lituânia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituânia Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituânia	Aroxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituânia Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituânia	Aroxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	Merck Sharp & Dohme UAB, Lituânia Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Lituânia	Aroxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Aroxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranacox	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranacox	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp&Dohme s.a. 1180, Chaussée de Waterloo B-1135 Bruxelles Bélgica	Ranacox	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60mg	Tablet	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90mg	Tablet	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertfordshire Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120mg	Tablet	Via oral
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Auxib	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Auxib	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Paises Baixos	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Auxib	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polónia	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polónia	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Puławska 303 02-785 Warszawa Polónia	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Bial-Portela & Ca., S.A. Av. Da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda.	Turox	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Turox Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal		90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Turox Quinta Da Fonte Edificio Vasco da Gama, nº19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal		120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Eslovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Eslovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Merck sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Arcoxia	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Arcoxia	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Arcoxia	120mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Exxiv	60mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Exxiv	90mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Espanha	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Espanha	Exxiv	120mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Arcoxia	120 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Turox	60 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Turox	90 mg	Comprimidos revestidos	Via oral por película

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V Waarderweg 39 Post Bus 581 2003 PC Haarlem Paises Baixos	Turox	120 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	60 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	90 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	120 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	60 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	90 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	120 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	60 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	90 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução</u>	<u>Nome de Fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de Administração</u>
	<u>no Mercado</u>				

Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	120 mg	Comprimidos	Via oral
-------------	--	-------	--------	-------------	----------



## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

## **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Em Setembro de 2004, o titular da Autorização de Introdução no Mercado responsável pelo rofecoxib (um inibidor selectivo da COX-2) informou a EMEA que novos dados de ensaios clínicos (APPROVe) relativos ao rofecoxib tinham revelado um risco de eventos cardiovasculares trombóticos. Estes dados resultaram, em 30 de Setembro de 2004, na retirada mundial do Vioxx (rofecoxib) do mercado pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado, levantando questões sobre a segurança cardiovascular de outros inibidores da COX-2.

Na sequência de discussões na reunião plenária do CHMP em Outubro de 2004, a Comissão Europeia recomendou que esta questão de saúde pública sobre todos os aspectos da segurança cardiovascular, incluindo eventos trombóticos e cardio-renais, fosse objecto de consultas comunitárias ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento descentralizado contendo celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib, bem como sujeita a um procedimento de revisão ao abrigo do artigo 18º do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento centralizado contendo celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn), o que foi iniciado em Novembro de 2004.

Durante a reunião do CHMP de Fevereiro de 2005, foi discutida a segurança cardiovascular. O CHMP acordou que era necessária uma restrição urgente de segurança relativamente à segurança cardiovascular, visando a introdução de novas contra-indicações e o reforço das advertências e da informação sobre efeitos indesejáveis no RCM. Esta restrição urgente de segurança foi iniciada em 16 de Fevereiro de 2005 e finalizada em 17 de Fevereiro de 2005.

Em 7 de Abril de 2005, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMEA solicitaram que a Pfizer retirasse voluntariamente o Bextra (valdecoxib) do mercado, tendo esta concordado em suspender a venda e a comercialização do Bextra a nível mundial, na pendência do desenvolvimento das discussões sobre o perfil risco/benefício desfavorável tendo em conta dados sobre reacções cutâneas graves.

Em 20 de Abril de 2005, a Pfizer apresentou, durante uma audição, dados sobre reacções cutâneas graves associadas ao valdecoxib.

Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, o âmbito da revisão desta classe de medicamentos foi alargado a fim de incluir a avaliação de reacções cutâneas graves, além dos aspectos de segurança cardiovascular.

Entre Novembro de 2004 e Junho de 2005, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou explicações orais ao CHMP sobre aspectos da segurança cardiovascular e cutânea relativamente ao etoricoxib (em 18 de Janeiro e 15 de Fevereiro de 2005).

Em 23 de Junho de 2005, o CHMP concluiu que:

Na sequência da avaliação de:

- novos dados fornecidos pelo estudo clínico APPROVe relativamente ao rofecoxib, que revelou um risco de eventos cardiovasculares trombóticos,
- dados sobre o celecoxib apresentados no estudo APC, que sugerem um risco acrescido, associado à dose, de eventos cardiovasculares graves,
- dados sobre o valdecoxib e o parecoxib apresentados nos estudos CABG (*Coronary Artery Bypass Graft* - cirurgia coronária com enxerto de *bypass*) e CABG II, que demonstraram uma taxa superior de eventos cardiovasculares tromboembólicos graves no ramo terapêutico com parecoxib/valdecoxib em comparação com o grupo de doentes tratados com placebo,
- dados sobre o etoricoxib no estudo EDGE e em análises agrupadas de outros ensaios clínicos, que sugerem uma associação com um risco trombótico mais elevado que o naproxen,

- dados sobre o lumiracoxib no estudo Target, que sugerem um ligeiro aumento nos eventos trombóticos (sobretudo enfarte do miocárdio) *versus* naproxen,

todos os dados revelam um risco acrescido de reacções cardiovasculares adversas para os medicamentos da classe dos inibidores da COX-2, e acordou haver uma associação entre a duração do tratamento e a dose administrada, e a probabilidade de ocorrência destas reacções cardiovasculares.

- Na sequência da avaliação dos dados sobre reacções cutâneas graves, o etoricoxib é associado a ocorrências muito raras de reacções cutâneas graves. No entanto, as estimativas actuais baseiam-se em dados limitados e não é possível quantificar o nível de não notificação.

O CHMP confirmou as alterações à informação sobre o medicamento já introduzidas através de uma alteração de tipo II, aprovada em Maio de 2005, na sequência da restrição urgente de segurança, e solicitou outras alterações.

As alterações à informação sobre o medicamento relacionadas com a segurança cardiovascular podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma declaração de que a decisão de prescrever um inibidor selectivo da Cox-2 deve ser baseada numa avaliação global e individual dos riscos para o paciente,
- Aditamento da uma declaração recomendando aos médicos prescritores o uso da dose mínima eficaz pelo período mais breve possível e a reavaliação frequente da necessidade de alívio da dor,
- Aditamento das contra-indicações *doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas*,
- Aditamento de uma advertência sobre os ensaios clínicos que sugerem que os inibidores selectivos da Cox-2 podem estar associados a um risco de eventos trombóticos (em especial enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), em comparação com o placebo e determinados AINEs,
- Aditamento de uma advertência para os doentes com factores de risco para a ocorrência de doença cardíaca, como hipertensão, hiperlipidemia (níveis elevados de colesterol), diabetes e hábitos tabágicos ,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores a fim de considerarem a interrupção da terapêutica se, durante o tratamento, existir evidência da deterioração de qualquer uma das descritas funções dos sistemas orgânicos do doente.
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores relacionada com a hipertensão e a monitorização da pressão arterial durante o tratamento com etoricoxib, Casos a pressão arterial aumente significativamente, deve ser considerado tratamento alternativo,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores para usarem de precaução na prescrição de AINEs em combinação com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da angiotensina II.

As alterações da informação sobre o medicamento relacionadas com os efeitos indesejáveis cutâneos graves (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions) podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma advertência informando que as reacções cutâneas ocorrem, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento,
- Aditamento de uma advertência para doentes com antecedentes de alergia a algum medicamento,
- Reforço de uma advertência chamando a atenção para a ocorrência de reacções cutâneas graves fatais com inibidores da Cox-2,
- Aditamento de uma descrição mais pormenorizada dos primeiros sinais de reacções cutâneas que conduzem à suspensão do tratamento.

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

O CHMP, considerando que

- o equilíbrio benefício/risco dos medicamentos que contêm etoricoxib se mantém favorável e que as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas de acordo com os resumos das características do medicamento revistos (apensos no Anexo III do parecer do CHMP);
- concluiu que a segurança cardiovascular e as reacções cutâneas graves devem ser continuamente e cuidadosamente monitorizadas e avaliadas,
- recomendou a adopção de medidas de acompanhamento para aprofundar a investigação da segurança de etoricoxib.

**ANEXO III**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**Nota:** Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo etoricoxib. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

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

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película/comprimido.

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado}

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

A decisão de prescrever um inibidor selectivo da COX-2 deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3, 4.4).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

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

#### *Osteoartrose*

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

#### *Artrite reumatóide*

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

#### *Artrite gotosa aguda*

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

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

A dose para a osteoartrose não deve exceder 60 mg por dia.

A dose para a artrite reumatóide não deve exceder 90 mg por dia.

A dose para a artrite gotosa aguda não deve exceder 120 mg por dia, limitada a um máximo de 8 dias de tratamento.

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de etoricoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível.

Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

*Idosos:* Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos.

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

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

*Insuficiência renal:* Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min (ver secção 5.2). Está contra-indicada a utilização de etoricoxib em doentes com depuração da creatinina  $<30$  ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

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

#### **4.3 Contra-indicações**

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

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

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

Gravidez e aleitamento (ver secções 4.6 e 5.3).

Disfunção hepática grave (albumina sérica  $<25$  g/l ou pontuação  $\geq 10$  na escala de Child-Pugh).

Depuração da creatinina estimada em  $<30$  ml/min.

Crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Doentes com hipertensão cuja pressão arterial não tenha sido controlada de forma adequada.

Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### *Efeitos gastrointestinais*

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

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem uma complicaçāo gastrointestinal com os AINE: os idosos, doentes a utilizarem concomitantemente

qualquer outro AINE ou ácido acetilsalicílico, ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, tal como ulceração e hemorragia GI.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais) quando o etoricoxib é tomado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em baixas doses). Em ensaios clínicos de longa duração não foi demonstrada uma diferença significativa na segurança GI entre os inibidores selectivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINES + ácido acetilsalicílico (ver secção 5.1).

#### *Efeitos cardiovasculares*

Os ensaios clínicos sugerem que os fármacos da classe dos inibidores selectivos da COX-2 podem estar associados a um risco de acontecimentos trombóticos (especialmente enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC)), comparativamente com o placebo e alguns AINES. Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de etoricoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com etoricoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secções 4.5 e 5.1).

#### *Efeitos renais*

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

#### *Retenção de líquidos, edema e hipertensão*

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

O etoricoxib, particularmente em doses elevadas, pode estar associado a efeitos mais frequentes e mais graves sobre a hipertensão do que outros AINES e inibidores selectivos da COX-2. Assim, aconselha-se especial precaução na monitorização da pressão arterial durante o tratamento com etoricoxib. Se a pressão arterial aumentar significativamente, deverá considerar-se tratamento alternativo.

#### *Efeitos hepáticos*

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

Deverão ser monitorizados quaisquer doentes que apresentem sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresentem um resultado anormal num teste da função hepática. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida se forem detectados sinais de insuficiência

hepática ou resultados anormais persistentes nos testes da função hepática (três vezes o limiar superior do normal).

#### *Gerais*

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com etoricoxib. Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a tomar etoricoxib.

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

Durante a vigilância pós-comercialização foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à utilização de AINEs e de alguns inibidores selectivos da COX-2 (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reacções parece ser superior no início da terapêutica, ocorrendo maioritariamente este tipo de reacções durante o primeiro mês de tratamento. Foram relatadas reacções de hipersensibilidade graves (tais como anafilaxia e angioedema) em doentes em terapêutica com etoricoxib (ver secção 4.8). Alguns inibidores selectivos da COX – 2 foram associados a um aumento do risco de reacções cutâneas em doentes com antecedentes de alergias medicamentosas. A terapêutica com etoricoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

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

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

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

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

## **4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

#### *Interacções farmacodinâmicas*

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

*Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores da Angiotensina II (AAII):* Os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (ex. doentes desidratados ou doentes idosos com a função renal comprometida), a administração concomitante de um inibidor da ECA ou de um antagonista da Angiotensina II e de fármacos inibidores da ciclo-oxigenase, poderá provocar uma deterioração adicional da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Devem considerar-se estas interacções em doentes a tomar etoricoxib concomitantemente com inibidores da ECA ou AAII. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os

dentes devem ser adequadamente hidratados, e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e posteriormente a intervalos regulares.

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

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

#### *Interacções farmacocinéticas*

##### *O efeito do etoricoxib na farmacocinética de outros fármacos*

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

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

**Contraceptivos orais:** A administração concomitante de Etoricoxib 60 mg e contraceptivos orais contendo 35 mcg de etinilestradiol (EE) e 0,5 a 1 mg de noretisterona, durante 21 dias, aumenta a  $AUC_{0-24h}$  do etinilestradiol, no estado estacionário, em 37%. A administração de Etoricoxib 120 mg com o mesmo tipo de contraceptivo oral, concomitantemente ou com um intervalo de 12 horas, aumentou a  $AUC_{0-24h}$  do EE no estado estacionário em cerca de 50 a 60 %. Este aumento na concentração do EE deve ser considerado aquando da selecção de um contraceptivo oral para utilização com o etoricoxib. Um aumento da exposição ao EE pode aumentar a incidência de acontecimentos adversos associados aos contraceptivos orais (ex. acontecimentos tromboembólicos venosos em mulheres em risco).

**Terapêutica Hormonal de Substituição:** A administração de Etoricoxib 120 mg em simultâneo com uma terapêutica hormonal de substituição com estrogénios conjugados (0,625 PREMARIN®), durante 28 dias, aumenta a média da  $AUC_{0-24h}$  no estado estacionário da estrona não conjugada (41%), equilina (76%) e 17-β-estradiol (22%). Os efeitos de etoricoxib na dose crónica recomendada (60 a 90 mg) não foram estudados. Os efeitos ( $AUC_{0-24h}$ ) do Etoricoxib 120 mg na exposição a estes componentes estrogénicos foram menos de metade dos efeitos observados quando PREMARIN® foi administrado isoladamente e a dose foi aumentada de 0,625 mg para 1,25 mg. Não se conhece o significado clínico destes aumentos e não foram estudadas as combinações de etoricoxib com doses mais elevadas de PREMARIN®. O aumento da concentração de estrogénios deve ser tido em consideração aquando da selecção da terapêutica hormonal pós-menopausa associada à administração de etoricoxib porque o

aumento da exposição aos estrogénios pode aumentar o risco de acontecimentos adversos associados à terapêutica hormonal de substituição.

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

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

#### *Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas sulfotransferases*

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

#### *Efeito do etoricoxib nos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do CYP*

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

#### *Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do etoricoxib*

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

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

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

*Antiácidos:* Os antiácidos não afectam a farmacocinética do etoricoxib de forma clinicamente relevante.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### *Gravidez*

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

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

#### *Aleitamento*

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

Num estudo clínico para a artrite gotosa aguda, os doentes foram tratados com 120 mg de etoricoxib uma vez por dia durante oito dias. O perfil de experiências adversas neste estudo foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos combinados de OA, AR e lombalgia crónica.

Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis, com incidência superior à do placebo, nos ensaios clínicos em doentes com OA, AR ou lombalgia crónica, tratados com 60 mg ou 90 mg de etoricoxib, num período até 12 semanas ou na experiência pós-comercialização:

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

##### ***Infecções e infestações:***

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

##### ***Doenças do sistema imunitário:***

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

##### ***Doenças do metabolismo e nutrição:***

*Frequentes:* edema/retenção de líquidos.

*Pouco frequentes:* aumento ou diminuição do apetite, aumento de peso.

##### ***Perturbações do foro psiquiátrico:***

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

*Muito raros:* confusão, alucinações.

##### ***Doenças do sistema nervoso:***

*Mais frequentes:* tonturas, cefaleias.

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

**Afeções oculares:**

Pouco frequentes: visão turva.

**Afeções do ouvido e labirinto:**

Pouco frequentes: acufenos.

**Cardiopatias:**

Pouco frequentes: insuficiência cardíaca congestiva, alterações inespecíficas do ECG, enfarte do miocárdio\*.

**Vasculopatias:**

Frequentes: hipertensão.

Pouco frequentes: rubor facial, acidente vascular cerebral\*.

Muito raros: crise hipertensiva.

**Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:**

Pouco frequentes: tosse, dispneia, epistaxe.

Muito raros: broncospasmo.

**Doenças gastrointestinais:**

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

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

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

**Afeccções Hepatobiliares:**

Muito raros: hepatite.

**Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:**

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

Muito raros: urticária, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

**Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:**

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

**Doenças renais e urinárias:**

Pouco frequentes: proteinúria.

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

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:**

Frequentes: astenia/fadiga, doença semelhante a gripe.

Pouco frequentes: dor torácica.

**Resultados laboratoriais:**

Frequentes: aumento da AST, aumento da ALT.

\* Com base na análise de ensaios clínicos de longa duração, controlados com placebo ou comparador activo, alguns inibidores selectivos da COX-2 foram associados a um aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais graves, incluindo enfarte do miocárdio e AVC. Com base nos dados existentes, é improvável que o aumento do risco absoluto destes acontecimentos exceda 1% por ano (pouco frequente).

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

Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis graves associados à utilização de AINEs, que não podem ser excluídos para o etoricoxib: nefrotoxicidade incluindo nefrite intersticial e síndrome nefrótica; hepatotoxicidade incluindo insuficiência hepática, icterícia e pancreatite.

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foram relatadas sobredosagens com etoricoxib durante os estudos clínicos.

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

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

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

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

Código ATC: MO1 AH05

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

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

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

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

logo, possivelmente, da endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

Num estudo com cerca de 7100 doentes com osteoartrose, comparou-se a tolerabilidade gastrointestinal do etoricoxib 90 mg (1,5 vezes a dose recomendada na OA) com o diclofenac 150 mg. Os doentes foram tratados com uma duração mediana de 11 meses. No estudo, foi permitida a utilização de medicamentos gastroprotectores e doses baixas de ácido acetilsalicílico. Os dados de segurança gastrointestinal e cardiovascular estão resumidos a seguir.

Tolerabilidade gastrointestinal e resultados de segurança: Em comparação com o diclofenac, o etoricoxib foi associado a uma mais baixa incidência, estatisticamente significativa, de interrupções dos tratamentos devido a um parâmetro de avaliação final pré-definido, composto por acontecimentos adversos gastrointestinais clínicos e acontecimentos adversos laboratoriais relacionados com valores elevados nas análises da função hepática. Foi inferior a incidência, estatisticamente significativa, de acontecimentos gastrointestinais clínicos que levaram à interrupção para o etoricoxib versus o diclofenac (respectivamente, 7,1% versus 9,1%). As taxas de perfurações, úlceras e hemorragias do tracto superior gastrointestinal confirmadas foram idênticas para o etoricoxib e o diclofenac (1,11 acontecimentos em 100 doentes-ano).

No estudo foram observados os seguintes resultados adicionais de segurança:

#### Dados cardiovasculares:

As taxas para os acontecimentos trombóticos graves foram: Etoricoxib 1,25 acontecimentos em 100 doentes-ano versus 1,15 acontecimentos em 100 doentes-ano para o diclofenac (risco relativo 1,07; 95% IC: 0,65%; 1,74%). As taxas de enfarte do miocárdio foram de 0,68 versus 0,42 acontecimentos em 100 doentes-ano, respectivamente para o etoricoxib versus diclofenac. As taxas de acidente vascular cerebral isquémico foram de 0,14 versus 0,23 em 100 doentes-ano, respectivamente para o etoricoxib versus diclofenac.

Acontecimentos cardio-renais: Um número superior de doentes, estatisticamente significativo, que foram tratados com etoricoxib do que com diclofenac, tiveram efeitos adversos associados com hipertensão (11,7% versus 5,9%) e edema (7,5% versus 5,9%). Foi observada uma taxa superior de interrupções devido a hipertensão (2,3% versus 0,7%) que foi estatisticamente significativa. A incidência de interrupções dos tratamentos dos doentes devido a edema foi 0,9% para o etoricoxib versus 0,7% para o diclofenac. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,4% para o etoricoxib versus 0,2% para o diclofenac.

Acontecimentos hepáticos: O etoricoxib foi associado a uma taxa de interrupção mais baixa, estatisticamente significativa, que o diclofenac (0,3% versus 5,2%), devido grandemente aos valores elevados nas análises à função hepática. A maioria dos valores elevados nas análises à função hepática do diclofenac, que resultaram em interrupções, estava mais do que 3 vezes o limite superior da normalidade.

Em doentes com osteoartrose (OA), a administração de 60 mg de etoricoxib uma vez por dia, proporcionou melhorias significativas na dor e nas avaliações do doente relativamente ao estado da doença. Estes efeitos benéficos foram observados logo ao segundo dia de tratamento, e mantiveram-se até 52 semanas.

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

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

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

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

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

Num grupo de estudo paralelo, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlado com placebo, avaliaram-se os efeitos de 15 dias de tratamento com etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg duas vezes por dia), naproxeno (500 mg duas vezes por dia) e placebo, na excreção urinária de sódio, na pressão arterial, e outros parâmetros da função renal, em indivíduos de 60 a 85 anos, submetidos a uma dieta com aporte de sódio de 200 meq/dia. O etoricoxib, o celecoxib e o naproxeno tiveram efeitos idênticos na excreção urinária de sódio no período de 2 semanas de tratamento. Todos os comparadores activos demonstraram um aumento da pressão arterial sistólica relativamente ao placebo; no entanto, o etoricoxib foi associado a um aumento estatisticamente significativo no dia 14 quando comparado ao celecoxib e ao naproxeno (alteração média da pressão arterial sistólica inicial: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### *Absorção*

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

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

### *Distribuição*

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

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

### *Metabolismo*

O etoricoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se < 1 % de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal que origina o derivado 6'-hidrometilo é catalizada pelas

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

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

#### *Eliminação*

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

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

#### *Características dos doentes*

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

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

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

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

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

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nos estudos pré-clínicos, o etoricoxib demonstrou não ser genotóxico. O etoricoxib não foi carcinogénico nos ratinhos. Os ratos desenvolveram adenomas hepatocelulares e das células foliculares da tiroide com doses superiores a 2 vezes a dose diária recomendada no homem [90 mg], com base na exposição sistémica decorrente da administração diária durante aproximadamente dois

anos. Os adenomas hepatocelulares e das células foliculares da tireoide observados em ratos são considerados como uma consequência do mecanismo específico do rato relacionado com a indução enzimática do CYP hepático. O etoricoxib não demonstrou causar indução enzimática do CYP3A no homem.

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado}

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado}

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado}

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado}

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{Nome e endereço}

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

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

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

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Medidas de acompanhamento da parte do Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

A pedido do CHMP, o TAIM acordou em apresentar as medidas de acompanhamento abaixo indicadas:

<b>Área</b>	<b>Descrição</b>
Clínica 1	O TAIM compromete-se a informar o CHMP sobre o resultado dos estudos MEDAL e EDGE II sobre a segurança gastrintestinal e cardiovascular, logo que concluídos, e a apresentar as respectivas actualizações, conforme necessário.
Clínica 2	Continuar a monitorizar a exposição dos doentes ao etoricoxib, na base de dados “General Practice Research Database” (GPRD), e avaliar o potencial contributo de estudos observacionais . Apresentar ao CHMP um protocolo de estudo descritivo.
Clínica 3	As futuras revisões do RCM serão rapidamente comunicadas aos profissionais de saúde e imediatamente integradas em material impresso e nos <i>websites</i> sobre medicamentos.
Clínica 4	Executar o plano de gestão dos riscos, tal como foi comunicado ao CHMP na sua reunião de Maio de 2005, e apresentado na resposta ao relatório de avaliação, em 10 de Maio de 2005.