

ANEXO I

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

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Áustria	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Suspensão oral	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Flogoxxa	25 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Flogoxxa	50 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxxdolor	25 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxxdolor	50 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Baixos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Países Baixos				
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Meroxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Meroxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Meroxx	25 ml/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxxalt	25 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxxalt	50 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Rofecoxib, MSD	25 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Rofecoxib, MSD	50 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Ceoxxa	25 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Ceoxxa	50 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Países Baixos	Vioxxakut	50 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	França				
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Meorox	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Meorox	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Meorox	25 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	Meorox	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Viox 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1	Viox 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	D-85540 Haar Alemanha				
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemanha	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	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 Grécia	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	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 Grécia	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	14671 Nea Erythrea, Athens Grécia				
Grécia	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 Grécia	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Grécia	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 Grécia	Peroxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	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 Grécia	Peroxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens	Peroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Grécia				
Grécia	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 Grécia	Peroxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Vioxxakut	50 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Países Baixos	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon,	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido				
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Arofexx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Arofexx	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Arofexx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italy	Coxxil	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italy	Coxxil	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italy	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italy	Coxxil	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A.	Dolcoxx	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy				
Italy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Dolcoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italy	Miraxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italy	Miraxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italy	Dolostop	25 mg	Comprimido	Via oral
Italy	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italy	Dolostop	50 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Bélgica	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Bélgica	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica				
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Flogoxxa	25 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Flogoxxa	50 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxxdolor	25 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Bélgica	Vioxxdolor	50 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Balasy's 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Balasy's 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Balasy's 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Balasy's 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceox 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	12, 5 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	25 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	12,5 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 Países Baixos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	2003 P.C. Haarlem Países Baixos				
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx AC	25 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx AC	50 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, n.º 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2780-730 Paço de Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, n.º 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2780-730 Paço de Arcos	Acoxxin	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Portugal				
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, n.º 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2780-730 Paço de Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, n.º 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2780-730 Paço de Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo	Coxxil	12, 5 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal				
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	25 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Coxxil	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19- P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Trioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Trioxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos –	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Portugal				
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Movtor 25 mg	25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Movtor 50 mg	50 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Ceoxx 25 mg	25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Ceoxx 50 mg	50 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Recox 25 mg	25 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espanha	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Espanha	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	28027 Madrid Espanha				
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	12,5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	12,5 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxx	25 mg/ml	Suspensão oral	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581	Vioxxakut	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	2003 P.C. Haarlem Países Baixos				
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Baixos	Vioxxakut	50mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	12,5 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	25 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Axxelor	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU	Coxxid	25 mg	Comprimido	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Reino Unido				
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Coxxid	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Ceoxx	50 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Movtor	25 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Movtor	50 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12,5 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspensão oral	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	12, 5 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxx	25 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxxacute	25 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Reino Unido	Vioxxacute	50 mg	Comprimido	Via oral

ANEXO II

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

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

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

- INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

- QUESTÕES RELATIVAS À EFICÁCIA

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

- QUESTÕES RELATIVAS À SEGURANÇA

Toxicidade gastrointestinal

Os dados disponíveis indicavam que não tinham sido demonstrados benefícios gastrointestinais consistentes e significativos dos inibidores da COX-2 comparativamente aos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais. Os dados clínicos fornecidos especificamente para o rofecoxib eram consistentes com a existência de um benefício de tolerância gastrointestinal em comparação com o naproxeno. No entanto, o benefício de tolerância gastrointestinal era menor em comparação com o diclofenac.

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

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

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

Toxicidade cardiovascular

Os dados pré-clínicos disponíveis suscitaram alguma apreensão relativamente à segurança cardiovascular, em particular no que respeita a enfartes do miocárdio sendo, contudo, os resultados frequentemente contraditórios. A diferença na actividade antiplaquetária entre alguns anti-inflamatórios não-esteróides inibidores da COX-1 e inibidores selectivos da COX-2 pode ter relevância clínica em doentes com risco de reacções tromboembólicas.

Pode-se considerar que existe uma nítida tendência para o aumento do risco cardiovascular global, em particular de enfarte de miocárdio, associado à utilização do rofecoxib em comparação com o naproxeno. Ao contrário dos anti-inflamatórios não-esteróides inibidores da COX-1, os inibidores da COX-2, incluindo o rofecoxib, não têm efeitos antiplaquetários em doses terapêuticas. No que respeita ao risco cardiovascular, pode considerar-se a possível existência de uma pequena desvantagem a nível da segurança dos inibidores da COX-2 comparativamente aos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais. Por conseguinte, deve proceder-se à actualização do RCM de todos os inibidores da COX-2, incluindo o rofecoxib, no que respeita à a secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização», adicionando uma advertência destinada a doentes com história médica de doença cardiovascular ou doentes a efectuar tratamento com doses baixas de ácido acetilsalicílico para profilaxia de doenças tromboembólicas.

Reacções cutâneas graves e de hipersensibilidade

Nos ensaios clínicos com rofecoxib foram observadas, em reduzido número, reacções cutâneas e de hipersensibilidade. As notificações espontâneas não foram muito frequentes.

Foram ainda identificados casos únicos de reacções adversas cutâneas graves, *i.e.*, de síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica relacionados com o rofecoxib. Os números absolutos e as estimativas da frequência com que ocorrem estas reacções adversas sugerem que são raras; a frequência não parece diferir da dos anti-inflamatórios não-esteróides convencionais.

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

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

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

Secção 4.4 «Advertências e precauções especiais de utilização»

Devido à possibilidade de aumento de reacções adversas com doses mais elevadas de rofecoxib, outros inibidores da COX-2 e AINE's, os doentes devem ser novamente observados após aumento da dose e, na ausência de aumento da eficácia, devem ser consideradas outras opções terapêuticas (ver 4.2)

Em doentes tratados com rofecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais.

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

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

Os inibidores selectivos da COX-2 não substituem o ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares e tromboembólicas, pois não actuam na função plaquetária. Uma vez que o rofecoxib, não inibe a agregação plaquetária, não devem ser interrompidas as terapêuticas antiplaquetárias (por exemplo, ácido acetilsalicílico), e se indicado, estas devem ser consideradas nos doentes em risco de, ou com história de acontecimentos cardiovasculares ou outros acontecimentos trombóticos (história prévia de enfarte do miocárdio, angina, cardiopatia isquémica, doença aterosclerótica cardíaca, AVC, isquémia cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* coronário ou cirurgia vascular periférica). No entanto, é de notar que a utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (81 mg) resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia. (ver 4.5. e 5.1).

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

Na experiência pós-comercialização foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's incluindo o rofecoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema) em doentes a receber rofecoxib (ver 4.8). O rofecoxib deve ser suspenso ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

Secção 5.1 «Propriedades farmacodinâmicas»

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

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida por estímulos pro-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores 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 nos tecidos circundantes das úlceras gástricas no homem mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter significância relevância clínica em doentes com risco de acontecimentos tromboembólicos. (ver 4.4). Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente a endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

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

o CPMP recomendou a concessão/manutenção dos Pedidos ou Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm rofecoxib referidos no anexo I no alívio dos sintomas da osteoartrite, da artrite reumatóide, da dor aguda e da dor causada pela dismenorria primária, de acordo com o RCM revisto apresentado no anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA:

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

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

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)>, 25 mg, comprimidos.

<NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)>, 50 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 25 mg ou 50 mg de rofecoxib.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

25 mg: Comprimidos redondos, de cor amarela, <com a gravação 'MSD 741' numa das faces>.

50 mg: Comprimidos redondos, de cor laranja, <com a gravação 'MSD 744' numa das faces>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio de dor aguda.

Alívio da dor associada à dismenorreia primária.

4.2 Posologia e modo de administração

<NOME COMERCIAL> é administrado por via oral.

<NOME COMERCIAL> pode ser tomado com ou sem alimentos.

<NOME COMERCIAL> não deve ser usado concomitantemente com outros produtos que contenham a mesma substância activa, rofecoxib.

<NOME COMERCIAL> só é indicado durante o período sintomático agudo (habitualmente não mais de 5 dias). Não é recomendada a utilização crónica de <NOME COMERCIAL> 50 mg por dia.

Dor aguda

A dose inicial recomendada é de 50 mg uma vez por dia. As doses subsequentes devem ser de 25 ou 50 mg uma vez por dia. A dose diária máxima recomendada é de 50 mg.

Dismenorreia primária

A dose inicial recomendada é de 25 ou 50 mg uma vez por dia. A dose diária máxima recomendada é de 50 mg.

<NOME COMERCIAL> pode ser mais eficaz em doentes com dor aguda ligeira a moderadamente grave. Em doentes com dor aguda grave, o <NOME COMERCIAL> demonstrou diminuir o uso de narcóticos, apesar de não substituir os narcóticos (ver 5.1).

Idosos: Nos idosos (> 65 anos de idade) deve ser usada, inicialmente, a menor dose (25 mg por dia). O aumento da dose diária de 25 mg para 50 mg nos idosos deve ser feito com precaução.

Insuficiência hepática: (ver 4.3).

Insuficiência renal: Não é necessário qualquer ajustamento posológico para doentes com valores de depuração da creatinina de 30-80 ml/min (ver 4.4 e 5.2). O <NOME COMERCIAL> está contra-indicado em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min (ver 4.3).

Uso pediátrico: Não é indicada a utilização de <NOME COMERCIAL> em crianças.

4.3 Contra-indicações

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

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI)

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

Terceiro trimestre da gravidez e aleitamento (ver 4.6 e 5.3)

Disfunção hepática

Depuração da creatinina estimada em <30 ml/min

Doença intestinal inflamatória

Insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido à possibilidade de aumento de reacções adversas com doses mais elevadas de rofecoxib, outros inibidores da COX-2 e AINE's, os doentes devem ser novamente observados após aumento da dose e, na ausência de aumento da eficácia, devem ser consideradas outras opções terapêuticas (ver 4.2)

Em doentes tratados com rofecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais.

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

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

Os inibidores selectivos da COX-2 não substituem o ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares e tromboembólicas pois não actuam na função plaquetária. Uma vez que o rofecoxib, não inibe a agregação plaquetária, não devem ser interrompidas as terapêuticas anti-plaquetárias (por exemplo, ácido acetilsalicílico), e se indicado, estas devem ser consideradas nos doentes em risco de, ou com história de acontecimentos cardiovasculares ou acontecimentos eventos trombóticos (história prévia de enfarte do miocárdio, angina, cardiopatia isquémica, doença aterosclerótica cardíaca, AVC, isquémia cerebral, cirurgia de *bypass* coronário ou cirurgia vascular periférica). No entanto, é de notar que a utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e de uma dose baixa de ácido

acetilsalicílico (81 mg) resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia. (ver 4.5. e 5.1).

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

As prostaglandinas renais podem desempenhar uma função compensadora na manutenção da perfusão renal. Assim, sempre que haja comprometimento da perfusão renal, a administração de rofecoxib 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 diminuição significativa pré-existente da função renal, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve considerar-se a monitorização da função renal nestes doentes.

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

Observou-se retenção de líquidos, edema e hipertensão em doentes a tomar rofecoxib. Estes efeitos parecem estar relacionados com a dose e são observados com maior frequência com a utilização crónica de rofecoxib e em doses terapêuticas mais altas. As taxas de hipertensão relatadas com o rofecoxib têm sido idênticas ou, ocasionalmente, ligeiramente superiores, às de alguns dos outros AINEs, em doses comparáveis. Devido ao facto do tratamento com rofecoxib poder provocar retenção de líquidos, 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. Nestes doentes a terapêutica com rofecoxib deve ser iniciada com a dose mais baixa recomendada. (Ver 4.5).

Deve manter-se vigilância clínica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção renal, hepática ou cardíaca, que estejam a tomar rofecoxib (ver 4.2 e 4.3).

Na experiência pós-comercialização foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's incluindo o rofecoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilase, angioedema) em doentes a receber rofecoxib (ver 4.8). O rofecoxib deve ser suspenso ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

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

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

Não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar o uso do rofecoxib, tal como de qualquer medicamento que iniba a ciclo-oxigenase/síntese das prostaglandinas, (ver 4.6, 5.1 e 5.3).

Nos ensaios clínicos de osteoartrose com rofecoxib verificaram-se aumentos da aspartato aminotransferase (TGO) e/ou alanina aminotransferase (TGP) (cerca de três ou mais vezes o limiar superior do normal) em aproximadamente 1% dos doentes. Um doente que apresente sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresente um resultado anormal num teste da função hepática, deverá ser avaliado para confirmar se essas alterações persistem. A terapêutica com rofecoxib deverá ser interrompida se forem detectados resultados anormais persistentes nos testes de função hepática (três vezes o limite superior do normal).

Doentes pediátricos: O rofecoxib não foi estudado em crianças e deverá ser usado apenas em doentes adultos.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Em indivíduos estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, a administração de 25 mg de rofecoxib diariamente foi associada a um aumento da *International Normalised Ratio* (INR) do tempo de protrombina de aproximadamente 8%. Tem havido relatos de aumentos de INR, que levaram à interrupção do tratamento com varfarina e em alguns casos impuseram reversão da anticoagulação, em doentes a tomar concomitantemente varfarina e rofecoxib em posologias utilizadas na clínica. Foram também relatados casos isolados de aumentos de INR em doentes a tomar concomitantemente rofecoxib e o anticoagulante fluindiona. Assim, os doentes a tomar anticoagulantes orais devem ser estreitamente monitorizados em relação ao INR do tempo de protrombina, particularmente nos primeiros dias quando a terapêutica com rofecoxib for iniciada ou quando a dose de rofecoxib for alterada (ver 4.5).

Em doentes com hipertensão ligeira a moderada, a administração diária de 25 mg de rofecoxib com um inibidor ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg por dia) durante quatro semanas foi associada a uma pequena atenuação do efeito anti-hipertensor (aumento médio de 2,8 mmHg na Pressão Arterial Média) em comparação com o inibidor ECA administrado isoladamente. Tal como acontece com os outros medicamentos que inibem a ciclo-oxigenase, em alguns doentes com comprometimento da função renal, a administração concomitante de um inibidor ECA e de rofecoxib pode provocar uma deterioração da função renal, que é normalmente reversível. Deve ter-se em consideração estas interações em doentes a tomar rofecoxib concomitantemente com inibidores ECA.

A utilização concomitante de AINEs pode reduzir também a eficácia anti-hipertensora dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos diuréticos, bem como os outros efeitos dos diuréticos. Não existem dados sobre a possível interacção entre o rofecoxib e os bloqueadores beta-adrenérgicos ou diuréticos.

No estado estacionário, a administração de 50 mg de rofecoxib uma vez por dia, não interfere com a actividade anti-plaquetária do ácido acetilsalicílico de doses baixas. Deve evitar-se a administração concomitante de rofecoxib com doses superiores de ácido acetilsalicílico ou com outros AINEs.

A utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e ácido acetilsalicílico em doses baixas (81 mg), resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia (Ver 5.1.).

A administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimus e AINEs pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolimus. A função renal deve ser monitorizada sempre que o rofecoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

Interações farmacocinéticas

O efeito do rofecoxib na farmacocinética de outros fármacos

A concentração plasmática do lítio pode ser aumentada pelos AINEs. Na experiência pós-comercialização com o rofecoxib, houve relatos de aumentos nos níveis plasmáticos de lítio.

Qualquer uma das doses de 12,5, 25, e 50 mg de rofecoxib administrada uma vez por dia durante 7 dias, não teve efeito significativo na concentração plasmática do metotrexato, tal como determinado pela AUC_{0-24h} em doentes a quem se administraram doses únicas semanais entre 7,5 e 20 mg para a artrite reumatóide. Uma administração diária única de 75 mg de rofecoxib (três a seis vezes superior às

doses recomendadas para a osteoartrose) durante 10 dias aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) em 23% em doentes com AR a receber 7,5 mg a 15 mg/semana de metotrexato. Quando rofecoxib e metotrexato são administrados concomitantemente, deve considerar-se a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

Não se observou qualquer interacção com a digoxina em estudos farmacocinéticos. No entanto, quando o rofecoxib e a digoxina são administrados concomitantemente os doentes com elevado risco de toxicidade pela digoxina devem ser monitorizados.

Os dados *in vivo* relativos às interacções rofecoxib/varfarina e rofecoxib /teofilina sugerem que o rofecoxib pode provocar uma inibição modesta do CYP1A2. Recomenda-se precaução quando se administra rofecoxib concomitantemente com outros fármacos metabolizados principalmente pelo CYP1A2 (ex. tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Doses de 12,5, 25 e 50 mg de rofecoxib administradas uma vez por dia durante 7 dias, aumentaram as concentrações plasmáticas da teofilina ($AUC_{(0-\infty)}$) em cerca de 38 a 60 % em indivíduos saudáveis a quem se administrou uma dose única de 300 mg de teofilina. Deve considerar-se a monitorização adequada das concentrações plasmáticas de teofilina quando se inicia ou altera a terapêutica com rofecoxib em doentes que tomam teofilina.

O potencial para o rofecoxib inibir ou induzir a actividade do CYP3A4, foi investigado em estudos no homem usando o teste do midazolam oral e o teste respiratório da eritromicina intravenosa. O rofecoxib (25 mg por dia durante 12 dias) provocou uma indução modesta do metabolismo do midazolam catalizado pelo CYP3A4, reduzindo a AUC do midazolam em cerca de 30 %. Esta redução deve-se mais provavelmente ao aumento do metabolismo de primeira passagem através da indução da actividade do CYP3A4 intestinal pelo rofecoxib. O rofecoxib (75 mg por dia durante 14 dias) não produziu qualquer efeito significativo na desmetilação da eritromicina, em comparação com o placebo, o que indica ausência de indução da actividade do CYP3A4 hepático.

Apesar do rofecoxib provocar uma indução modesta da actividade do CYP3A4 intestinal, não se espera que a farmacocinética dos fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4 seja afectada de uma forma clinicamente significativa. Contudo, recomenda-se precaução quando se prescrevem concomitantemente substratos do CYP3A4.

Em estudos sobre interacções medicamentosas, o rofecoxib não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de prednisona/prednisolona ou contraceptivos orais (etinil estradiol/ noretisterona 35/1).

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que o rofecoxib iniba os citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1, apesar de não existirem disponíveis dados *in vivo*.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do rofecoxib

A via metabólica principal do rofecoxib é a redução, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). Na ausência de indutores potentes do citocromo P450 (CYP), o metabolismo catalisado pelo CYP não constitui a via metabólica principal para o metabolismo do rofecoxib.

Contudo, a administração concomitante de rofecoxib com rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, provocou uma diminuição de aproximadamente 50 % nas concentrações plasmáticas de rofecoxib. Assim, deve considerar-se, para cada indicação, a utilização da maior dose recomendada de rofecoxib quando o rofecoxib é administrado concomitantemente com indutores potentes do metabolismo hepático.

A administração de cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A4) não afectou a farmacocinética plasmática do rofecoxib. A cimetidina ou os antiácidos não afectam a farmacocinética do rofecoxib de forma clinicamente relevante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso de rofecoxib, tal como de qualquer outra substância activa que iniba a COX-2, não é recomendada em mulheres que pretendam engravidar (ver 5.1).

O uso de rofecoxib está contra-indicado no último trimestre da gravidez porque, tal como as outras substâncias activas que inibem a síntese das prostaglandinas, este pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial (ver 4.3).

Não foi estudado o uso do rofecoxib em mulheres grávidas em ensaios clínicos adequados e bem controlados, não devendo assim ser usado durante os dois primeiros trimestres da gravidez, a menos que o benefício potencial para a doente justifique o risco potencial para o feto (ver 5.3).

Mães que amamentam

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes a tomar rofecoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem abster-se de conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos, o rofecoxib foi avaliado em relação à segurança em aproximadamente 11.800 indivíduos.

Aproximadamente 1200 doentes foram tratados com rofecoxib em estudos clínicos de analgesia. Foram reportados os seguintes efeitos indesejáveis com incidência superior a 1% e superior à do placebo em estudos clínicos de analgesia em doentes tratados com 50 mg ou 25 mg de rofecoxib, num período de 1 a 5 dias: tonturas, diarreia, diaforese, dispepsia.

Aproximadamente 9.800 doentes foram tratados com rofecoxib em estudos clínicos de osteoartrose e de artrite reumatóide. Os seguintes efeitos indesejáveis relacionados com o fármaco foram reportados com incidência superior à do placebo nestes estudos clínicos em doentes tratados com 12,5 mg ou 25 mg de rofecoxib, num período até 6 meses ou durante a experiência pós-comercialização.

[Muito frequentes (>1/10); Frequentes (\geq 1/100, <1/10); Pouco frequentes (\geq 1/1000, <1/100); Raras (\geq 1/10.000, <1/1000); Muito raras (< 1/10.000 incluindo casos isolados)]

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: diminuição do hematócrito.

Pouco frequentes: diminuição da hemoglobina, diminuição do número de eritrócitos, diminuição do número de leucócitos.

Muito raras: anemia aplásica, pancitopénia, trombocitopénia.

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: aumento de peso.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: depressão, diminuição da acuidade mental.

Muito raras: ansiedade, confusão, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, cefaleias.

Pouco frequentes: insônia, sonolência, vertigens.

Muito raras: agravamento da epilepsia, parestesia, meningite asséptica.

Afecções oculares:

Muito raras: visão turva.

Afecções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: acufenos.

Cardiopatias: *Raras:* insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: palpitações, enfarte do miocárdio, edema pulmonar.

Vasculopatias:

Frequentes: hipertensão.

Muito raras: acidentes vasculares cerebrais, crises hipertensivas, vasculite.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: dispneia.

Muito raras: broncospasmo.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: dor abdominal, azia, mal-estar epigástrico, diarreia, náuseas, dispepsia.

Pouco frequentes: distensão abdominal, obstipação, úlcera oral, vômitos, flatulência, refluxo ácido.

Raras: úlceras pepticas, perfuração gastrointestinal e hemorragias (principalmente em doentes idosos), gastrite.

Muito raras: agravamento de doença intestinal inflamatória, colite, pancreatite.

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: aumento da TGO, aumento da TGP.

Pouco frequentes: aumento da fosfatase alcalina.

Muito raras: hepatotoxicidade incluindo hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática.

(Ver 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e sub-cutâneos:

Frequentes: prurido, exantema.

Pouco frequentes: dermatite atópica.

Muito raras: alopecia, reacções de fotosensibilidade, urticária, efeitos adversos cutâneos e das mucosas e reacções cutâneas graves incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: urémia aumentada, aumento da creatinina sérica, proteinúria.

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Muito raras: distúrbios menstruais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: edema/retenção de líquidos.

Pouco frequentes: astenia/fadiga, dor torácica.

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

Foi relatada síndrome nefrótica associada à utilização de AINEs, não podendo ser excluída para o rofecoxib.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de rofecoxib até 1000 mg e de doses múltiplas até 250 mg/dia durante 14 dias, não provocou toxicidade significativa.

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

O rofecoxib não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o rofecoxib 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 AH02

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

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida por estímulos pro-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores 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 nos tecidos circundantes das úlceras gástricas no homem mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

A inibição estatisticamente significativa da COX-1 não foi documentada no homem com qualquer dose de rofecoxib. Com base nos dados *in vitro*, a inibição da COX-1 pode ocorrer durante a administração crónica de rofecoxib de >250 mg por dia.

Os efeitos anti-inflamatórios do rofecoxib foram demonstrados em modelos animais convencionais usados para avaliar AINEs.

Ao longo dos estudos de farmacologia clínica, em comparação com o placebo, o rofecoxib produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose com posologias diárias de 12,5 mg e 25 mg, inibindo a COX-2 em cerca de 70%, ao passo que o rofecoxib em doses diárias de 375 mg e numa dose única de 1000 mg inibiu a COX-2 em cerca de 95%. Não houve qualquer inibição da COX-1 dependente da dose em comparação com o placebo. O rofecoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas e não interferiu com a função plaquetária.

Num ensaio clínico de grande dimensão (aproximadamente 8.000 doentes) em doentes com artrite reumatóide comparou-se a segurança a longo prazo da administração de 50 mg de rofecoxib uma vez por dia (duas vezes superior à dose máxima recomendada para a utilização crónica) e de 500 mg de

naproxeno duas vezes por dia. A percentagem de acontecimentos adversos cardiovasculares tromboembólicos graves foi significativamente inferior nos doentes a tomar naproxeno do que nos doentes tratados com rofecoxib : 0,70 acontecimentos por 100 doentes/ano em comparação com 1,67 acontecimentos por 100 doentes/ano. A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter relevância clínica em doentes com risco de relevância tromboembólicos. (ver 4.4). Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente a endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

Em estudos clínicos, o rofecoxib aliviou a dor em modelos analgésicos agudos de odontalgia pós-operativa, dor pós-cirúrgica ortopédica e dismenorreia primária. Com uma dose única de 50 mg de rofecoxib , o início de analgesia ocorreu em cerca de 45 minutos e persistiu por um período tão longo como 24 horas após a toma. Em estudos clínicos de doses-múltiplas, com duração até 5 dias, de dor pós-cirúrgica ortopédica ou dor de dismenorreia primária, após uma dose inicial de 50 mg, 25 mg ou 50 mg de rofecoxib uma vez por dia foi eficiente no alívio da dor. No estudo da dor após cirurgia ortopédica, que avaliou a dor moderada a grave após cirurgia ortopédica *major* (ex. substituição total do joelho ou substituição da anca) e envolveu um total de 218 doentes, dos quais 20 % apresentavam dor forte antes da administração, a utilização do rofecoxib reduziu significativamente a utilização de narcóticos, em comparação com o placebo. O rofecoxib não foi estudado num modelo de dor visceral pura ou nas cirurgias abdominal ou torácica *major*.

Numa análise combinada, pré-definida de dois estudos de endoscopia com a duração de 24 semanas em doentes com OA, as percentagens de doentes com ulceração gastroduodenal detectada por endoscopia foram similares entre o placebo e doses de rofecoxib de 25 mg e 50 mg por dia ao fim de 12 semanas. Em cada um destes estudos, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente inferior durante 12 e 24 semanas em doentes tratados com rofecoxib do que em doentes tratados com 2.400 mg de ibuprofeno por dia.

Num estudo adicional de endoscopia, com a duração de 12 semanas em doentes com OA, a incidência cumulativa de úlceras gastrointestinais detectadas por endoscopia foi significativamente maior em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, e 25 mg de rofecoxib por dia, do que em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, isoladamente, e idêntica à dos doentes tratados com 2400 mg por dia de ibuprofeno em monoterapia. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, o grupo do ácido acetilsalicílico de baixa dosagem e rofecoxib , demonstrou um aumento de duas vezes na frequência de úlceras detectadas por endoscopia, em comparação com os doentes mais jovens. Não foram estudados doentes a tomar ácido acetilsalicílico em doses baixas e ibuprofeno.

Numa análise combinada, pré-definida, de oito ensaios clínicos, a incidência cumulativa de PUH's do tracto GI superior confirmadas em doentes tratados com rofecoxib foi significativamente inferior à incidência cumulativa combinada observada em doentes tratados com AINEs comparadores (50 mg de diclofenac três vezes por dia, 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia e 1.500 mg de nabumetona por dia. Estes resultados foram influenciados principalmente pela experiência com 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia. A incidência de PUH's foi numericamente superior com uma dose de 50 mg, em comparação com uma dose de 25 mg, contudo continuou a ser inferior ao risco existente com os dados combinados dos AINEs usados nestes estudos. As interrupções do tratamento devido a experiências adversas GI causadas em 12 meses pelo fármaco foram menos frequentes no caso do rofecoxib . As incidências de um conjunto pré-definido de experiências adversas GI relacionadas com o fármaco foram inferiores com rofecoxib , durante 12 meses; este efeito foi maior durante os primeiros 6 meses.

No estudo clínico de grande dimensão (aproximadamente 8.000 doentes) efectuado em doentes com artrite reumatóide foi observada uma redução semelhante na incidência de PUHs. Foram excluídos do estudo os doentes que necessitavam de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular. A utilização de 50 mg de rofecoxib uma vez por dia (duas vezes superior à dose máxima recomendada para a utilização crónica), em comparação com a administração de 500 mg de naproxeno duas vezes por dia, foi associada a reduções significativas das percentagens de acontecimentos gastrointestinais: PUHs (2,08 acontecimentos por 100 doentes/ano versus 4,49 acontecimentos por 100 doentes/ano),

PUHs complicadas (0,59 por 100 doentes/ano versus 1,37 por 100 doentes/ano) e hemorragias do aparelho GI superior ou inferior (1,15 por 100 doentes/ano versus 3,04 por 100 doentes/ano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O rofecoxib administrado por via oral é bem absorvido nas doses recomendadas de 25 mg e 50 mg. A biodisponibilidade oral média é de aproximadamente 93%. Após uma administração diária de 25 mg no estado de equilíbrio, o pico da concentração plasmática (média geométrica da $C_{max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) foi observado aproximadamente dentro de 2 a 4 horas, (T_{max}) após administração a adultos em jejum. A área geométrica média sob a curva (AUC_{24h}) foi de $3,87 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

A ingestão concomitante de alimentos não afecta a farmacocinética do rofecoxib .

Distribuição

O rofecoxib liga-se aproximadamente em 85% às proteínas plasmáticas humanas em concentrações entre 0,05 a 25 $\mu\text{g/ml}$. No homem, o volume de distribuição (V_{dss}) é de cerca de 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg).

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

Metabolismo

O rofecoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se cerca de 1% de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal é a redução hepática, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), e não a oxidação pelas enzimas do citocromo P450 (CYP).

No homem, foram identificados seis metabolitos. Os metabolitos principais foram o *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), que contribuíram para aproximadamente 56% da radioactividade recuperada na urina, e o metabolito 5-hidroxi glucoronido, que contribuiu para um valor adicional de 9%. Estes metabolitos principais também não demonstraram qualquer actividade mensurável como inibidores da ciclo-oxigenase ou foram apenas pouco activos como inibidores da COX-2.

Eliminação

Após a administração de 125 mg de uma dose oral de rofecoxib marcada radioactivamente a indivíduos saudáveis, 72% da radioactividade foi recuperada na urina e 14% nas fezes.

A eliminação do rofecoxib ocorre quase exclusivamente através de metabolização, seguida de excreção renal. As concentrações do rofecoxib no estado de equilíbrio são atingidas ao fim de 4 dias de administração diária única de 25 mg, com uma taxa de acumulação de aproximadamente 1,7, correspondendo a uma semi-vida de acumulação de aproximadamente 17 horas. Estima-se que a depuração plasmática é de aproximadamente de 120 ml/min para uma dose de 25 mg.

Características dos doentes

Idosos: a farmacocinética nos idosos (idade superior a 65 anos) é semelhante à dos jovens. A exposição sistémica é aproximadamente 30% superior no idoso do que no jovem.

Sexo: a farmacocinética do rofecoxib é comparável em homens e mulheres.

Insuficiência hepática: Os doentes cirróticos com insuficiência hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh) aos quais se administrou uma dose única de 25 mg de rofecoxib apresentaram uma AUC média semelhante à de indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Doentes com

insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh) apresentaram uma AUC média aproximadamente 69% superior à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Não existem dados clínicos ou farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática grave (>9 na escala de Child-Pugh) (Ver 4.3).

Insuficiência renal: a farmacocinética de uma dose única de 50 mg de rofecoxib em doentes com doença renal grave a fazer hemodiálise não foi significativamente diferente da dos indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribuiu de forma insignificante para a eliminação (depuração na diálise aproximadamente 40 ml/min) (Ver 4.3 e 4.4).

Doentes pediátricos: não foi estudada a farmacocinética do rofecoxib em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o rofecoxib não demonstrou ser genotóxico, mutagénico ou carcinogénico.

Num estudo de toxicidade crónica em ratos, o rofecoxib provocou úlceras intestinais em doses comparáveis e ligeiramente superiores à dose terapêutica crónica no homem para a osteoartrose, com base na exposição sistémica. Nos ratos, com níveis de exposição várias vezes superiores aos níveis terapêuticos no homem, houve indução de basofilia tubular renal, e com níveis de exposição ainda superiores registou-se necrose papilar renal. Foram também observadas anomalias renais e gastrintestinais em cães com níveis de exposição elevados.

Os estudos de toxicidade na reprodução demonstraram que o rofecoxib (em doses <1 vez a dose diária recomendada no homem, com base na exposição sistémica) diminuiu a fertilidade e a sobrevivência embrionária/fetal no rato. Foi também observada uma diminuição de diâmetro do canal arterial, relacionada com o tratamento, situação que se sabe estar associada aos AINEs. Os estudos de toxicidade na reprodução em ratos e coelhos não demonstraram qualquer evidência de anomalias do desenvolvimento com doses até 50 mg/kg/dia (nos ratos isto representa aproximadamente 10 vezes a dose diária recomendada no homem com base na exposição sistémica) (ver 4.3 e 4.6). Contudo, nos coelhos não foi determinado o perfil dos metabolitos, tornando assim difícil a avaliação da relevância clínica no coelho.

Os dados de um estudo de amamentação cruzada indicaram toxicidade nas crias, provavelmente devido à exposição ao leite de progenitoras submetidas a tratamento (Ver 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172) (apenas na dosagem de 50 mg).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos de PVC/alumínio em embalagens contendo 2 (apenas para a dosagem de 50 mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20 ou 30 comprimidos.

Blisters opacos de PVC/alumínio (doses unitárias) em embalagens de 50 ou 500 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE), brancos, redondos, com sistema de fecho de polipropileno, branco, não resistente à abertura por crianças, contendo 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A preencher localmente

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

A preencher localmente

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

20 Julho 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)>, 12,5 mg, comprimidos.

< NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)>, 25 mg, comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 12,5mg ou 25mg de rofecoxib.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

12,5 mg: Comprimido redondo, ligeiramente côncavo, de cor creme/esbranquiçada, <com a gravação 'MSD 74' num lado e 'NOME COMERCIAL' no outro>.

25 mg: Comprimidos redondos, de cor amarela, <com a gravação 'MSD 110' num lado e 'NOME COMERCIAL' no outro>.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático no tratamento da osteoartrose ou da artrite reumatóide em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

<NOME COMERCIAL> é administrado por via oral.

<NOME COMERCIAL> pode ser tomado com ou sem alimentos.

<NOME COMERCIAL> não deve ser usado concomitantemente com outros produtos que contenham a mesma substância activa, rofecoxib.

Osteoartrose

A dose inicial recomendada no adulto é de 12,5 mg uma vez por dia. Em alguns doentes com alívio sintomático insuficiente, um aumento da dose para 25 mg por dia pode aumentar a eficácia. Não deve ser excedida uma dose diária de 25 mg.

Para uma administração de 12,5 mg diários, estão também disponíveis comprimidos de 12,5 mg.

Artrite Reumatóide

A dose recomendada é de 25 mg uma vez por dia. Em doentes com artrite reumatóide (AR), não foi observada eficácia adicional significativa com a dose de 50 mg diários em comparação com a dose de 25 mg diários. A dose diária máxima recomendada é de 25 mg.

Para uma administração de 25 mg diários, estão também disponíveis comprimidos de 25 mg.

Idosos: Nos idosos (>65 anos de idade) deve ser inicialmente usada a menor dose (12,5 mg por dia). O aumento da dose diária de 12,5 mg para 25 mg nos idosos deve ser feito com precaução.

Insuficiência hepática: não é necessário ajustamento posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh). Em doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child Pugh ou 25-35 g/l de albumina sérica) não deve ser excedida a dose mais baixa recomendada de 12,5 mg uma vez por dia. A experiência clínica é limitada e é recomendada precaução particularmente em doentes com insuficiência hepática moderada (ver 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal: não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes com osteoartrose (OA) que tenham valores de depuração da creatinina de 30-80 ml/min (ver 4.4 e 5.2). Actualmente, existem apenas dados limitados em doentes com AR que tenham valores de depuração da creatinina de 30-80 ml/min.

Uso pediátrico: Não é indicada a utilização de <NOME COMERCIAL> em crianças.

4.3 Contra-indicações

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

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI)

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

Terceiro trimestre da gravidez e aleitamento (ver 4.6 e 5.3)

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

Depuração da creatinina estimada em <30 ml/min

Doença intestinal inflamatória

Insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido à possibilidade de aumento de reacções adversas com doses mais elevadas de rofecoxib , outros inibidores da COX-2 e AINE's, os doentes devem ser novamente observados após aumento da dose e, na ausência de aumento da eficácia, devem ser consideradas outras opções terapêuticas (ver 4.2)

Em doentes tratados com rofecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior (perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)), algumas delas com resultados fatais.

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

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

Na profilaxia das doenças cardiovasculares e tromboembólicas, os inibidores selectivos da COX-2 não substituem o ácido acetilsalicílico, pois não actuam na função plaquetária. Uma vez que o rofecoxib , não inibe a agregação plaquetária, não devem ser interrompidas as terapêuticas anti-plaquetárias (por exemplo, ácido acetilsalicílico), e se indicado, estas devem ser consideradas nos doentes em risco de, ou com história de acontecimentos cardiovasculares ou outros acontecimentos trombóticos (história

prévia de enfarte do miocárdio, angina, cardiopatia isquémica, doença aterosclerótica cardíaca, AVC, isquémia cerebral, cirurgia de *bypass* coronário ou cirurgia vascular periférica). No entanto, é de notar que a utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (81 mg) resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia. (ver 4.5. e 5.1).

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

As prostaglandinas renais podem desempenhar uma função compensadora na manutenção da perfusão renal. Por isso, sempre que haja comprometimento da perfusão renal, a administração de rofecoxib 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 diminuição significativa pré-existente da função renal, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve considerar-se a monitorização da função renal nestes doentes.

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

Observou-se retenção de líquidos, edema e hipertensão em doentes a tomar rofecoxib. Estes efeitos parecem estar relacionados com a dose, observando-se uma frequência acrescida com a utilização crónica do rofecoxib e com doses terapêuticas mais elevadas. As taxas de hipertensão relatadas com o rofecoxib têm sido idênticas ou, ocasionalmente, ligeiramente superiores, às de alguns dos outros AINEs, em doses comparáveis. Devido ao facto do tratamento com rofecoxib poder provocar retenção de líquidos, 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. Nesses doentes, deve-se iniciar o rofecoxib com a menor dose recomendada. (Ver 4.5.).

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

Na experiência pós-comercialização foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's, incluindo o rofecoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema) em doentes a receber rofecoxib (ver 4.8). O rofecoxib deve ser suspenso ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

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

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

Não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar o uso do rofecoxib, tal como de qualquer medicamento que iniba a ciclo-oxigenase/síntese das prostaglandinas, (ver 4.6, 5.1 e 5.3).

Nos ensaios clínicos com rofecoxib verificaram-se aumentos da alanina aminotransferase (TGP) e/ou aspartato aminotransferase (TGO) (cerca de três ou mais vezes o limiar superior do normal) em aproximadamente 1% dos doentes.

Um doente que apresente sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresente um resultado anormal num teste da função hepática, deverá ser avaliado para confirmar se essas alterações persistem. A terapêutica com rofecoxib deverá ser interrompida se forem detectados resultados anormais persistentes nos testes da função hepática (três vezes o limiar superior do normal).

Doentes pediátricos: O rofecoxib não foi estudado em crianças e deverá ser usado apenas em doentes adultos.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Em indivíduos estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, a administração de 25 mg de rofecoxib diariamente foi associada a um aumento da *International Normalised Ratio* (INR) do tempo de protrombina de aproximadamente 8%. Tem havido relatos de aumentos de INR, que levaram à interrupção do tratamento com varfarina e em alguns casos impuseram a reversão da anticoagulação, em doentes a tomar concomitantemente varfarina e rofecoxib em posologias utilizadas na clínica. Foram também relatados casos isolados de aumentos de INR em doentes a tomar concomitantemente rofecoxib e o anticoagulante fluindiona. Assim, os doentes a tomar anticoagulantes orais devem ser estreitamente monitorizados em relação ao INR do tempo de protrombina, particularmente nos primeiros dias quando a terapêutica com rofecoxib for iniciada ou quando a dose de rofecoxib for alterada (ver 4.4).

Em doentes com hipertensão ligeira a moderada, a administração diária de 25 mg de rofecoxib com um inibidor ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg por dia) durante quatro semanas foi associada a uma pequena atenuação do efeito anti-hipertensor (aumento médio de 2,8 mmHg na Pressão Arterial Média) em comparação com o inibidor ECA administrado isoladamente. Tal como acontece com os outros medicamentos que inibem a ciclo-oxigenase, em alguns doentes com comprometimento da função renal, a administração concomitante de um inibidor ECA e de rofecoxib pode provocar uma deterioração da função renal, que é normalmente reversível. Deve ter-se em consideração estas interações em doentes a tomar rofecoxib concomitantemente com inibidores ECA.

A utilização concomitante de AINEs pode reduzir também a eficácia anti-hipertensora dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos diuréticos, bem como os outros efeitos dos diuréticos. Não existem dados sobre a possível interação entre o rofecoxib e os bloqueadores beta-adrenérgicos ou diuréticos.

No estado estacionário, a administração de 50 mg de rofecoxib uma vez por dia, não interfere com a actividade anti-plaquetária de ácido acetilsalicílico em doses baixas. Deve evitar-se a administração concomitante de rofecoxib com doses superiores de ácido acetilsalicílico ou com outros AINEs.

A utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e ácido acetilsalicílico em doses baixas (81 mg), resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem monoterapia (Ver 5.1).

A administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimos e AINEs pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolimos. A função renal deve ser monitorizada sempre que o rofecoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

Interações farmacocinéticas

O efeito do rofecoxib na farmacocinética de outros fármacos

A concentração plasmática do lítio pode ser aumentada pelos AINEs. Na experiência pós-comercialização com o rofecoxib, foram relatados aumentos nos níveis plasmáticos do lítio.

A administração diária de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg de <NOME COMERCIAL> durante 7 dias, não interferiu na concentração plasmática do metotrexato, com base nos dados da AUC_{0-24h} em doentes a

receber uma dose única semanal de 7,5 a 20 mg de metotrexato para a artrite reumatóide. Uma administração diária única de 75 mg de rofecoxib (três a seis vezes superior às doses recomendadas para a osteoartrose) durante 10 dias aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato ($AUC_{(0-24h)}$) em 23% em doentes com AR a receber 7,5 mg a 15 mg/semana de metotrexato. Quando rofecoxib e metotrexato são administrados concomitantemente, deve considerar-se a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

Não se observou qualquer interacção com a digoxina em estudos farmacocinéticos. No entanto, quando o rofecoxib e a digoxina são administrados concomitantemente os doentes com elevado risco de toxicidade pela digoxina devem ser monitorizados.

Os dados *in vivo* relativos às interacções rofecoxib/varfarina e rofecoxib /teofilina sugerem que o rofecoxib pode provocar uma inibição modesta do CYP1A2. Recomenda-se precaução quando se administra rofecoxib concomitantemente com outros fármacos metabolizados principalmente pelo CYP1A2 (ex. tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Uma administração diária de 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg de rofecoxib durante 7 dias, aumentou as concentrações plasmáticas da teofilina ($AUC_{(0-\infty)}$) em cerca de 38 a 60%, em indivíduos saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única de 300 mg de teofilina. Quando se inicia ou se altera a terapêutica com rofecoxib em doentes a receber teofilina, deve considerar-se a monitorização adequada das concentrações plasmáticas de teofilina.

O potencial para o rofecoxib inibir ou induzir a actividade do CYP3A4, foi investigado em estudos no homem usando o teste do midazolam oral e o teste respiratório da eritromicina intravenosa. O rofecoxib (25 mg por dia durante 12 dias) provocou uma indução modesta do metabolismo do midazolam catalizado pelo CYP3A4, reduzindo a AUC do midazolam em cerca de 30%. Esta redução deve-se mais provavelmente ao aumento do metabolismo de primeira passagem através da indução da actividade do CYP3A4 intestinal pelo rofecoxib. O rofecoxib (75 mg por dia durante 14 dias) não produziu qualquer efeito significativo na desmetilação da eritromicina, em comparação com o placebo, o que indica ausência de indução da actividade do CYP3A4 hepático.

Apesar do rofecoxib provocar uma indução modesta da actividade do CYP3A4 intestinal, não se espera que a farmacocinética dos fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4 seja afectada de uma forma clinicamente significativa. Contudo, recomenda-se precaução quando se prescrevem concomitantemente substratos do CYP3A4.

Em estudos sobre interacções medicamentosas, o rofecoxib não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de prednisona/prednisolona ou contraceptivos orais (etinil estradiol/ noretisterona 35/1).

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que o rofecoxib iniba os citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1, apesar de não existirem disponíveis dados *in vivo*.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do rofecoxib

A via metabólica principal do rofecoxib é a redução, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). Na ausência de indutores potentes do citocromo P450 (CYP), o metabolismo catalizado pelo CYP não constitui a via metabólica principal para o metabolismo do rofecoxib .

Contudo, a administração concomitante de rofecoxib com rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, provocou uma diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações plasmáticas de rofecoxib . Assim, deve considerar-se a utilização de uma dose de 25 mg de rofecoxib quando o rofecoxib é administrado concomitantemente com indutores potentes do metabolismo hepático.

A administração de cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A4) não afectou a farmacocinética plasmática do rofecoxib . A cimetidina ou os antiácidos não afectam a farmacocinética do rofecoxib de forma clinicamente relevante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso de rofecoxib, tal como de qualquer outra substância activa que iniba a COX-2, não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver 5.1).

O uso de rofecoxib está contra-indicado no último trimestre da gravidez porque, tal como as outras substâncias activas que inibem a síntese das prostaglandinas, este pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial (ver 4.3).

Não foi estudado o uso do rofecoxib em mulheres grávidas em ensaios clínicos adequados e bem controlados, não devendo assim ser usado durante os dois primeiros trimestres da gravidez, a menos que o benefício potencial para a doente justifique o risco potencial para o feto (ver 5.3).

Mães que amamentam

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes a tomar rofecoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem abster-se de conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos, o rofecoxib foi avaliado em relação à segurança em aproximadamente 11600 indivíduos, incluindo aproximadamente 1000 doentes tratados durante um período igual ou superior a um ano.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram reportados com incidência superior à do placebo em estudos clínicos de osteoartrite e artrite reumatóide em doentes tratados com 12,5 mg ou 25 mg de rofecoxib, num período até 6 meses ou durante a experiência pós-comercialização:

[Muito frequentes (>1/10); Frequentes (\geq 1/100, <1/10); Pouco frequentes (\geq 1/1000, <1/100); Raras (\geq 1/10.000, <1/1000); Muito raras (< 1/10.000 incluindo casos isolados)]

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: diminuição do hematócrito.

Pouco frequentes: diminuição da hemoglobina, diminuição do número de eritrócitos, diminuição do número de leucócitos.

Muito raras: anemia aplásica, pancitopénia, trombocitopénia.

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: aumento de peso.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: depressão, diminuição da acuidade mental.

Muito raras: ansiedade, confusão, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, cefaleia.

Pouco frequentes: insónia, sonolência, vertigens.

Muito raras: agravamento da epilepsia, parestesia, meningite asséptica.

Afecções oculares:

Muito raras: visão turva.

Afecções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: acufenos.

Cardiopatias:

Raras: insuficiência cardíaca congestiva.

Muito raras: palpitações, enfarte do miocárdio, edema pulmonar.

Vasculopatias:

Frequentes: hipertensão.

Muito raras: acidentes cerebrovasculares, crises hipertensivas, vasculite.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: dispneia.

Muito raras: broncospasmo.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: dor abdominal, azia, mal-estar epigástrico, diarreia, náuseas, dispepsia.

Pouco frequentes: distensão abdominal, obstipação, úlcera oral, vômitos, flatulência, refluxo ácido.

Raras: úlceras pepticas, perfuração gastrointestinal e hemorragias (principalmente em doentes idosos), gastrite.

Muito raras: agravamento de doença intestinal inflamatória, colite, pancreatite.

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: aumento da TGO, aumento da TGP.

Pouco frequentes: aumento da fosfatase alcalina.

Muito raras: hepatotoxicidade incluindo hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática.

(Ver 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: prurido, exantema.

Pouco frequentes: dermatite atópica.

Muito raras: alopecia, reacções de fotosensibilidade, urticária, efeitos adversos cutâneos e das mucosas e reacções cutâneas graves incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: urémia aumentada, aumento da creatinina sérica, proteinúria.

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Muito raras: distúrbios menstruais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Mais frequentes: edema/retenção de líquidos.

Pouco frequentes: astenia/fadiga, dor torácica.

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

Foi relatada síndrome nefrótica associada à utilização de AINEs, não podendo ser excluída para o rofecoxib .

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, a administração de doses únicas de rofecoxib até 1000 mg e de doses múltiplas até 250 mg/dia durante 14 dias, não provocou toxicidade significativa.

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

O rofecoxib não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o rofecoxib 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 AH02

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

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

A inibição estatisticamente significativa da COX-1 não foi documentada no homem com qualquer dose de rofecoxib . Com base nos dados *in vitro*, a inibição da COX-1 pode ocorrer durante a administração crónica de rofecoxib de > 250 mg por dia.

Os efeitos anti-inflamatórios do rofecoxib foram demonstrados em modelos animais convencionais usados para avaliar AINEs.

Ao longo dos estudos de farmacologia clínica, em comparação com o placebo, o rofecoxib produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose com posologias diárias de 12,5 mg e 25 mg, inibindo a COX-2 em cerca de 70%, ao passo que o rofecoxib em doses diárias de 375 mg e numa dose única de 1000 mg inibiu a COX-2 em cerca de 95%. Não houve qualquer inibição da COX-1 dependente da dose em comparação com o placebo. O rofecoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas e não interferiu com a função plaquetária.

Um ensaio clínico de grande dimensão (aproximadamente 8000 doentes) em doentes com artrite reumatóide, comparou a segurança a longo prazo de 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) e 500 mg de naproxeno, duas vezes por dia. A taxa de acontecimentos adversos cardiovasculares trombo-embólicos graves foi significativamente inferior em doentes a receber naproxeno do que em doentes tratados com rofecoxib : 0,70 acontecimentos em 100 doentes-ano em comparação com 1,67 acontecimentos em 100 doentes-ano. A diferença na actividade anti-plaquetária

entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2, pode ter significado clínico nos doentes em risco de acidentes trombo-embólicos. (Ver 4.4). Os inibidores selectivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente a endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

O rofecoxib foi estudado no tratamento sintomático da osteoartrose (OA). As principais avaliações da eficácia foram realizadas apenas nas articulações da anca ou do joelho, contudo, a população em estudo incluiu 33% de doentes com OA concomitante das articulações inter-falângicas, 21% com OA do polegar e 35 % com OA da coluna. Após uma semana de tratamento (1º parâmetro de avaliação final para a determinação da eficácia), o rofecoxib revelou uma redução significativa da dor em doentes com OA. Não foram feitas avaliações antes de uma semana. Assim, deve ter-se em consideração o T_{max} do rofecoxib (duas a quatro horas) quando é desejável um início de acção imediato.

Foi estudado o tratamento sintomático da AR com 25 mg diários de rofecoxib. Em doentes com AR, 25 mg diários de rofecoxib, demonstraram melhorias significativas nos indicadores de resposta relacionados com a doença, incluindo avaliações de dor e função. Os efeitos benéficos mantiveram-se durante os períodos de 12 semanas controlados com placebo. Não foi observada eficácia adicional significativa com a dose de 50 mg diários em comparação com a dose de 25 mg diários.

Numa análise combinada, pré-definida de dois estudos de endoscopia com a duração de 24 semanas em doentes com OA, as percentagens de doentes com ulceração gastroduodenal detectada por endoscopia foram similares entre o placebo e doses de rofecoxib de 25 mg e 50 mg por dia ao fim de 12 semanas. Em cada um destes estudos, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente inferior durante 12 e 24 semanas em doentes tratados com rofecoxib do que em doentes tratados com 2.400 mg de ibuprofeno por dia. Num estudo adicional de endoscopia, com a duração de 12 semanas em doentes com OA, a incidência cumulativa de úlceras gastrointestinais detectadas por endoscopia foi significativamente maior em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, e 25 mg de rofecoxib por dia, do que em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, isoladamente, e idêntica à dos doentes tratados com 2400 mg por dia de ibuprofeno em monoterapia. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, o grupo do ácido acetilsalicílico de baixa dosagem e rofecoxib, demonstrou um aumento de duas vezes na frequência de úlceras detectadas por endoscopia, em comparação com os doentes mais jovens. Não foram estudados doentes a tomar ácido acetilsalicílico de baixa dosagem e ibuprofeno. Num estudo endoscópico em doentes com AR, com a duração de 12 semanas, em dupla ocultação, com controlo activo e com placebo, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente inferior ao longo das 12 semanas em doentes tratados com 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) do que em doentes tratados com 500 mg de naproxeno duas vezes por dia.

Numa análise combinada, pré-definida, de oito ensaios clínicos, a incidência cumulativa de PUH's do tracto GI superior confirmadas em doentes tratados com rofecoxib foi significativamente inferior à incidência cumulativa combinada observada em doentes tratados com AINEs comparadores (50 mg de diclofenac três vezes por dia, 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia e 1500 mg de nabumetona por dia. Estes resultados foram influenciados principalmente pela experiência com 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia. A incidência de PUH's foi numericamente superior com uma dose de 50 mg, em comparação com uma dose de 25 mg, contudo continuou a ser inferior ao risco existente com os dados combinados dos AINEs usados nestes estudos. As interrupções do tratamento devido a experiências adversas GI causadas em 12 meses pelo fármaco foram menos frequentes no caso do rofecoxib. As incidências de um conjunto pré-definido de experiências adversas GI relacionadas com o fármaco foram inferiores com rofecoxib, durante 12 meses; este efeito foi maior durante os primeiros 6 meses.

Uma redução idêntica na incidência de PUHs foi observada no grande estudo clínico (cerca de 8000 doentes) realizado em doentes com artrite reumatóide. Foram excluídos do estudo doentes a necessitar de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular. Diminuições significativas nas taxas de acontecimentos gastrointestinais foram associadas à utilização de 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) em comparação com 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia: PUH's (2,08 acontecimentos em 100 doentes-ano versus 4,49 acontecimentos em 100 doentes-ano),

PUH's complicadas (0,59 em 100 doentes-ano versus 1,37 em 100 doentes-ano) e hemorragias do tracto GI superior ou inferior (1,15 em 100 doentes-ano versus 3,04 em 100 doentes-ano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O rofecoxib administrado por via oral é bem absorvido nas doses recomendadas de 12,5 mg e 25 mg. A biodisponibilidade oral média é de aproximadamente 93%. Após uma administração diária de 25 mg no estado de equilíbrio, o pico da concentração plasmática (média geométrica da $C_{max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) foi observado aproximadamente dentro de 2 a 4 horas, (T_{max}) após administração a adultos em jejum. A área geométrica média sob a curva (AUC_{24h}) foi de $3,87 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. NOME COMERCIAL Comprimidos e NOME COMERCIAL Suspensão Oral são bioequivalentes.

A ingestão concomitante de alimentos não afecta a farmacocinética do rofecoxib.

Distribuição

O rofecoxib liga-se aproximadamente em 85% às proteínas plasmáticas humanas em concentrações entre 0,05 a 25 $\mu\text{g/ml}$. No homem, o volume de distribuição (V_{dss}) é de cerca de 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg).

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

Metabolismo

O rofecoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se cerca de 1 % de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal é a redução hepática, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), e não a oxidação pelas enzimas do citocromo P450 (CYP).

No homem, foram identificados seis metabolitos. Os metabolitos principais foram o *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), que contribuíram para aproximadamente 56% da radioactividade recuperada na urina, e o metabolito 5-hidroxi glucoronido, que contribuiu para um valor adicional de 9%. Estes metabolitos principais também não demonstraram qualquer actividade mensurável como inibidores da ciclo-oxigenase ou foram apenas pouco activos como inibidores da COX-2.

Eliminação

Após a administração de 125 mg de uma dose oral de rofecoxib marcada radioactivamente a indivíduos saudáveis, 72% da radioactividade foi recuperada na urina e 14% nas fezes.

A eliminação do rofecoxib ocorre quase exclusivamente através de metabolização, seguida de excreção renal. As concentrações do rofecoxib no estado de equilíbrio são atingidas ao fim de 4 dias de administração diária única de 25 mg, com uma taxa de acumulação de aproximadamente 1,7, correspondendo a uma semi-vida de acumulação de aproximadamente 17 horas. Estima-se que a depuração plasmática é de aproximadamente de 120 ml/min para uma dose de 25 mg.

Características dos doentes

Idosos: a farmacocinética nos idosos (idade superior a 65 anos) é semelhante à dos jovens. A exposição sistémica é aproximadamente 30% superior no idoso do que no jovem (Ver 4.2).

Sexo: a farmacocinética do rofecoxib é comparável em homens e mulheres.

Insuficiência hepática: Os doentes cirróticos com insuficiência hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh) aos quais se administrou uma dose única de 25 mg de rofecoxib apresentaram uma AUC

média semelhante à de indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh) aos quais se administraram 12,5 mg por dia durante dez dias, apresentaram uma AUC média no estado de equilíbrio aproximadamente 55% superior à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Nos doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh ou 25-35 g/l de albumina sérica) a dose diária máxima de rofecoxib deve ser de 12,5 mg. Não existem dados clínicos ou farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática grave (>9 na escala de Child-Pugh ou < 25 g/l de albumina sérica) (Ver 4.2 e 4.3).

Insuficiência renal: a farmacocinética de uma dose única de 50 mg de rofecoxib em doentes com doença renal grave a fazer hemodiálise não foi significativamente diferente da dos indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribuiu de forma insignificante para a eliminação (depuração na diálise aproximadamente 40 ml/min) (Ver 4.3 e 4.4).

Doentes pediátricos: não foi estudada a farmacocinética do rofecoxib em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o rofecoxib não demonstrou ser genotóxico, mutagénico ou carcinogénico.

Num estudo de toxicidade crónica em ratos, o rofecoxib provocou úlceras intestinais em doses comparáveis e ligeiramente superiores à dose terapêutica no homem, com base na exposição sistémica. Nos ratos, com níveis de exposição várias vezes superiores aos níveis terapêuticos no homem, houve indução de basofilia tubular renal, e com níveis de exposição ainda superiores registou-se necrose papilar renal. Foram também observadas anomalias renais e gastrointestinais em cães com níveis de exposição elevados.

Os estudos de toxicidade na reprodução demonstraram que o rofecoxib (em doses ≥ 2 vezes a dose diária recomendada no homem, com base na exposição sistémica) diminuiu a fertilidade e a sobrevivência embrionária/fetal no rato. Foi também observada uma diminuição de diâmetro do canal arterial, relacionada com o tratamento, situação que se sabe estar associada aos AINEs. Os estudos de toxicidade na reprodução em ratos e coelhos não demonstraram qualquer evidência de anomalias do desenvolvimento com doses até 50 mg/kg/dia (nos ratos isto representa aproximadamente 29 vezes a dose diária recomendada no homem com base na exposição sistémica) (ver 4.3 e 4.6). Contudo, nos coelhos não foi determinado o perfil dos metabolitos, tornando assim difícil a avaliação da relevância clínica no coelho.

Os dados de um estudo de amamentação cruzada indicaram toxicidade nas crias, provavelmente devido à exposição ao leite de progenitoras submetidas a tratamento (Ver 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Placas de alvéolos opacas de PVC/alumínio em embalagens contendo 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimidos.

Placas de alvéolos opacas de PVC/alumínio (doses unitárias) em embalagens de 50 ou 500 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE), brancos, redondos, com sistema de fecho de polipropileno, branco, não resistente à abertura por crianças, contendo 30 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não aplicável.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

preencher localmente

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

preencher localmente

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

Mês Dia, Ano

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< NOME COMERCIAL (ver Anexo 1)>, 12,5 mg/5 ml, suspensão oral.

< NOME COMERCIAL e denominações associadas (ver Anexo 1)>, 25 mg/5 ml, suspensão oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Suspensão oral de 12,5 mg/5 ml

Cada 5 ml da suspensão oral contém 12,5 mg de rofecoxib .

Suspensão oral de 25 mg/5 ml

Cada 5 ml da suspensão oral contém 25 mg de rofecoxib .

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

<NOME COMERCIAL> está disponível como uma suspensão opaca branca a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático no tratamento da osteoartrose ou da artrite reumatóide em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

<NOME COMERCIAL> é administrado por via oral.

<NOME COMERCIAL> pode ser tomado com ou sem alimentos.

<NOME COMERCIAL> não deve ser usado concomitantemente com outros produtos que contenham a mesma substância activa, rofecoxib .

Osteoartrose

A dose inicial recomendada no adulto é de 12,5 mg uma vez por dia. Em alguns doentes com alívio sintomático insuficiente, um aumento da dose para 25 mg por dia pode aumentar a eficácia. Não deve ser excedida uma dose diária de 25 mg.

Para uma administração de 12,5 mg diários, está também disponível uma suspensão oral de 12,5 mg/5 ml.

Artrite Reumatóide

A dose recomendada é de 25 mg uma vez por dia. Em doentes com artrite reumatóide (AR), não foi observada eficácia adicional significativa com a dose de 50 mg diários em comparação com a dose de 25 mg diários. A dose diária máxima recomendada é de 25 mg.

Para uma administração de 25 mg diários, está também disponível uma suspensão oral de 25 mg/5 ml.

Idosos: Nos idosos (>65 anos de idade) deve ser inicialmente usada a menor dose (12,5 mg por dia). O aumento da dose diária de 12,5 mg para 25 mg nos idosos deve ser feito com precaução.

Insuficiência hepática: não é necessário ajustamento posológico para doentes com insuficiência hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh). Em doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child Pugh ou 25-35 g/l de albumina sérica) não deve ser excedida a dose mais baixa recomendada de 12,5 mg uma vez por dia. A experiência clínica é limitada e é recomendada precaução particularmente em doentes com insuficiência hepática moderada (ver 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal: não é necessário qualquer ajustamento posológico em doentes com osteoartrose (OA) que tenham valores de depuração da creatinina de 30-80 ml/min (ver 4.4 e 5.2). Actualmente, existem apenas dados limitados em doentes com AR que tenham valores de depuração da creatinina de 30-80 ml/min.

Uso pediátrico: Não é indicada a utilização de <NOME COMERCIAL> em crianças.

4.3 Contra-indicações

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

Úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal (GI)

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

Terceiro trimestre da gravidez e aleitamento (ver 4.6 e 5.3)

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

Depuração da creatinina estimada em <30 ml/min

Doença intestinal inflamatória

Insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido à possibilidade de aumento de reacções adversas com doses mais elevadas de rofecoxib, outros inibidores da COX-2 e AINE's, os doentes devem ser novamente observados após aumento da dose e, na ausência de aumento da eficácia, devem ser consideradas outras opções terapêuticas (ver 4.2)

Em doentes tratados com rofecoxib ocorreram complicações gastrointestinais no tracto superior perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs), algumas delas com resultados fatais.

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

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

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

isquémia cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* aortocoronário cirúrgico ou cirurgia vascular periférica). No entanto, é de notar que a utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e de uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (81 mg) resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia. (ver 4.5. e 5.1).

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

As prostaglandinas renais podem desempenhar uma função compensadora na manutenção da perfusão renal. Por isso, sempre que haja comprometimento da perfusão renal, a administração de rofecoxib 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 diminuição significativa pré-existente da função renal, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve considerar-se a monitorização da função renal nestes doentes.

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

Observou-se retenção de líquidos, edema e hipertensão em doentes a tomar rofecoxib . Estes efeitos parecem estar relacionados com a dose, observando-se uma frequência acrescida com a utilização crónica do rofecoxib e com doses terapêuticas mais elevadas. As taxas de hipertensão relatadas com o rofecoxib têm sido idênticas ou, ocasionalmente, ligeiramente superiores, às de alguns dos outros AINEs, em doses comparáveis. Devido ao facto do tratamento com rofecoxib poder provocar retenção de líquidos, 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. Nesses doentes, deve-se iniciar o rofecoxib com a menor dose recomendada. (ver 4.5.).

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

Na experiência pós-comercialização foram relatadas reacções cutâneas graves, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINE's, incluindo o rofecoxib (ver 4.8). Foram relatadas reacções de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema) em doentes a receber rofecoxib (ver 4.8). O rofecoxib deve ser suspenso ao primeiro sinal de hipersensibilidade.

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

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

Não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar o uso do rofecoxib , tal como de qualquer medicamento que iniba a ciclo-oxigenase/síntese das prostaglandinas, (ver 4.6, 5.1 e 5.3).

Nos ensaios clínicos com rofecoxib verificaram-se aumentos da alanina aminotransferase (TGP) e/ou aspartato aminotransferase (TGO) (cerca de três ou mais vezes o limiar superior do normal) em aproximadamente 1% dos doentes.

Um doente que apresente sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que apresente um resultado anormal num teste da função hepática, deverá ser avaliado para confirmar se essas alterações persistem. A terapêutica com rofecoxib deverá ser interrompida se forem detectados resultados anormais persistentes nos testes da função hepática (três vezes o limiar superior do normal).

Doentes pediátricos: O rofecoxib não foi estudado em crianças e deverá ser usado apenas em doentes adultos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Em indivíduos estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, a administração de 25 mg de rofecoxib diariamente foi associada a um aumento da *International Normalised Ratio* (INR) do tempo de protrombina de aproximadamente 8%. Tem havido relatos de aumentos de INR, que levaram à interrupção do tratamento com varfarina e em alguns casos impuseram reversão da anticoagulação, em doentes a tomar concomitantemente varfarina e rofecoxib em posologias utilizadas na clínica. Foram também relatados casos isolados de aumentos de INR em doentes a tomar concomitantemente rofecoxib e o anticoagulante fluindiona. Assim, os doentes a tomar anticoagulantes orais devem ser estreitamente monitorizados em relação ao INR do tempo de protrombina, particularmente nos primeiros dias quando a terapêutica com rofecoxib for iniciada ou quando a dose de rofecoxib for alterada (ver 4.4).

Em doentes com hipertensão ligeira a moderada, a administração diária de 25 mg de rofecoxib com um inibidor ECA (benazepril, 10 mg a 40 mg por dia) durante quatro semanas foi associada a uma pequena atenuação do efeito anti-hipertensor (aumento médio de 2,8 mmHg na Pressão Arterial Média) em comparação com o inibidor ECA administrado isoladamente. Tal como acontece com os outros medicamentos que inibem a ciclo-oxigenase, em alguns doentes com comprometimento da função renal, a administração concomitante de um inibidor ECA e de rofecoxib pode provocar uma deterioração da função renal, que é normalmente reversível. Deve ter-se em consideração estas interações em doentes a tomar rofecoxib concomitantemente com inibidores ECA.

A utilização concomitante de AINEs pode reduzir também a eficácia anti-hipertensora dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos diuréticos, bem como os outros efeitos dos diuréticos. Não existem dados sobre a possível interação entre o rofecoxib e os bloqueadores beta-adrenérgicos ou diuréticos.

No estado estacionário, a administração de 50 mg de rofecoxib uma vez por dia, não interfere com a actividade anti-plaquetária de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem. Deve evitar-se a administração concomitante de rofecoxib com doses superiores de ácido acetilsalicílico ou com outros AINEs.

A utilização concomitante de 25 mg de rofecoxib e ácido acetilsalicílico de baixa dosagem (81 mg), resultou num aumento da taxa de ulceração detectada por endoscopia, em comparação com a utilização de ácido acetilsalicílico de baixa dosagem em monoterapia (Ver 5.1).

A administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimos e AINEs pode aumentar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolimos. A função renal deve ser monitorizada sempre que o rofecoxib seja utilizado em associação com qualquer um destes fármacos.

Interações farmacocinéticas

O efeito do rofecoxib na farmacocinética de outros fármacos

A concentração plasmática do lítio pode ser aumentada pelos AINEs. Na experiência pós-comercialização com o rofecoxib, foram relatados aumentos nos níveis plasmáticos do lítio.

A administração diária de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg de NOME COMERCIAL durante 7 dias, não interferiu na concentração plasmática do metotrexato, com base nos dados da AUC_{0-24h} em doentes a receber uma dose única semanal de 7,5 a 20 mg de metotrexato para a artrite reumatóide. Uma administração diária única de 75 mg de rofecoxib (três a seis vezes superior às doses recomendadas para a osteoartrose) durante 10 dias aumentou as concentrações plasmáticas do metotrexato ($AUC_{(0-24h)}$) em 23% em doentes com AR a receber 7,5 mg a 15 mg/semana de metotrexato. Quando rofecoxib

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

Não se observou qualquer interacção com a digoxina em estudos farmacocinéticos. No entanto, quando o rofecoxib e a digoxina são administrados concomitantemente os doentes com elevado risco de toxicidade pela digoxina devem ser monitorizados.

Os dados *in vivo* relativos às interacções rofecoxib /varfarina e rofecoxib /teofilina sugerem que o rofecoxib pode provocar uma inibição modesta do CYP1A2. Recomenda-se precaução quando se administra rofecoxib concomitantemente com outros fármacos metabolizados principalmente pelo CYP1A2 (ex. tacrina, zileuton, olanzapina e clozapina). Uma administração diária de 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg de rofecoxib durante 7 dias, aumentou as concentrações plasmáticas da teofilina ($AUC_{(0-\infty)}$) em cerca de 38 a 60%, em indivíduos saudáveis, aos quais foi administrada uma dose única de 300 mg de teofilina. Quando se inicia ou se altera a terapêutica com rofecoxib em doentes a receber teofilina, deve considerar-se a monitorização adequada das concentrações plasmáticas de teofilina.

O potencial para o rofecoxib inibir ou induzir a actividade do CYP3A4, foi investigado em estudos no homem usando o teste do midazolam oral e o teste respiratório da eritromicina intravenosa. O rofecoxib (25 mg por dia durante 12 dias) provocou uma indução modesta do metabolismo do midazolam catalizado pelo CYP3A4, reduzindo a AUC do midazolam em cerca de 30%. Esta redução deve-se mais provavelmente ao aumento do metabolismo de primeira passagem através da indução da actividade do CYP3A4 intestinal pelo rofecoxib. O rofecoxib (75 mg por dia durante 14 dias) não produziu qualquer efeito significativo na desmetilação da eritromicina, em comparação com o placebo, o que indica ausência de indução da actividade do CYP3A4 hepático.

Apesar do rofecoxib provocar uma indução modesta da actividade do CYP3A4 intestinal, não se espera que a farmacocinética dos fármacos que são principalmente metabolizados pelo CYP3A4 seja afectada de uma forma clinicamente significativa. Contudo, recomenda-se precaução quando se prescrevem concomitantemente substratos do CYP3A4.

Em estudos sobre interacções medicamentosas, o rofecoxib não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de prednisona/prednisolona ou contraceptivos orais (etinil estradiol/ norestisterona 35/1).

Com base em estudos *in vitro*, não se espera que o rofecoxib iniba os citocromos P450 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1, apesar de não existirem disponíveis dados *in vivo*.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do rofecoxib

A via metabólica principal do rofecoxib é a redução, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidroxiácidos). Na ausência de indutores potentes do citocromo P450 (CYP), o metabolismo catalizado pelo CYP não constitui a via metabólica principal para o metabolismo do rofecoxib.

Contudo, a administração concomitante de rofecoxib com rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, provocou uma diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações plasmáticas de rofecoxib. Assim, deve considerar-se a utilização de uma dose de 25 mg de rofecoxib quando o rofecoxib é administrado concomitantemente com indutores potentes do metabolismo hepático.

A administração de cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A4) não afectou a farmacocinética plasmática do rofecoxib. A cimetidina ou os antiácidos não afectam a farmacocinética do rofecoxib de forma clinicamente relevante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso de rofecoxib, tal como de qualquer outra substância activa que iniba a COX-2, não é recomendado em mulheres que pretendam engravidar (ver 5.1).

O uso de rofecoxib está contra-indicado no último trimestre da gravidez porque, tal como as outras substâncias activas que inibem a síntese das prostaglandinas, este pode causar inércia uterina e encerramento prematuro do canal arterial (ver 4.3).

Não foi estudado o uso do rofecoxib em mulheres grávidas em ensaios clínicos adequados e bem controlados, não devendo assim ser usado durante os dois primeiros trimestres da gravidez, a menos que o benefício potencial para a doente justifique o risco potencial para o feto (ver 5.3).

Mães que amamentam

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes a tomar rofecoxib que sintam tonturas, vertigens ou sonolência devem abster-se de conduzir ou trabalhar com máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos, o rofecoxib foi avaliado em relação à segurança em aproximadamente 11600 indivíduos, incluindo aproximadamente 1000 doentes tratados durante um período igual ou superior a um ano.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram reportados com incidência superior à do placebo em estudos clínicos de osteoartrose e artrite reumatóide em doentes tratados com 12,5 mg ou 25 mg de rofecoxib, num período até 6 meses ou durante a experiência pós-comercialização:

[Muito frequentes (>1/10); Frequentes (\geq 1/100, <1/10); Pouco frequentes (\geq 1/1000, <1/100); Raras (\geq 1/10.000, <1/1000); Muito raras (< 1/10.000 incluindo casos isolados)]

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: diminuição do hematócrito.

Pouco frequentes: diminuição da hemoglobina, diminuição do número de eritrócitos, diminuição do número de leucócitos.

Muito raras: anemia aplásica, pancitopénia, trombocitopénia.

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: aumento de peso.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: depressão, diminuição da acuidade mental.

Muito raras: ansiedade, confusão, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, cefaleia.

Pouco frequentes: insónia, sonolência, vertigens.

Muito raras: agravamento da epilepsia, parestesia, meningite asséptica.

Afecções oculares:

Muito raras: visão turva.

Afecções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: acufenos.

Cardiopatias:

Raras: insuficiência cardíaca congestiva

Muito raras: palpitações, enfarte do miocárdio, edema pulmonar.

Vasculopatias:

Mais frequente : hipertensão.

Muito raras: acidentes cerebrovasculares, crises hipertensivas, vasculite.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: dispneia.

Muito raras: broncospasmo.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: dor abdominal, azia, mal-estar epigástrico, diarreia, náuseas, dispepsia.

Pouco frequentes: distensão abdominal, obstipação, úlcera oral, vômitos, flatulência, refluxo ácido.

Raras: úlceras pepticas, perfuração gastrointestinal e hemorragias (principalmente em doentes idosos), gastrite.

Muito raras: agravamento de doença intestinal inflamatória, colite, pancreatite.

Afecções hepatobiliares:

Frequentes: aumento da TGP, aumento da TGO.

Pouco frequentes: aumento da fosfatase alcalina.

Muito raras: hepatotoxicidade incluindo hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática.

(Ver 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes: prurido, exantema.

Pouco frequentes: dermatite atópica.

Muito raras: alopecia, reacções de fotosensibilidade, urticária, efeitos adversos cutâneos e das mucosas e reacções cutâneas graves incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Pouco frequentes: câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: urémia aumentada, aumento da creatinina sérica, proteinúria.

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Muito raras: distúrbios menstruais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Mais frequentes: edema/retenção de líquidos.

Pouco frequentes: astenia/fadiga, dor torácica.

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

Foi relatada síndrome nefrótica associada à utilização de AINEs, não podendo ser excluída para o rofecoxib .

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, a administração de doses únicas de rofecoxib até 1000 mg e de doses múltiplas até 250 mg/dia durante 14 dias, não provocou toxicidade significativa.

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

O rofecoxib não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o rofecoxib 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 AH02

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

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

A inibição estatisticamente significativa da COX-1 não foi documentada no homem com qualquer dose de rofecoxib. Com base nos dados *in vitro*, a inibição da COX-1 pode ocorrer durante a administração crónica de rofecoxib de >250 mg por dia.

Os efeitos anti-inflamatórios do rofecoxib foram demonstrados em modelos animais convencionais usados para avaliar AINEs.

Ao longo dos estudos de farmacologia clínica, em comparação com o placebo, o rofecoxib produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose com posologias diárias de 12,5 mg e 25 mg, inibindo a COX-2 em cerca de 70%, ao passo que o rofecoxib em doses diárias de 375 mg e numa dose única de 1000 mg inibiu a COX-2 em cerca de 95%. Não houve qualquer inibição da COX-1 dependente da dose em comparação com o placebo. O rofecoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas e não interferiu com a função plaquetária.

Um ensaio clínico de grande dimensão (aproximadamente 8000 doentes) em doentes com artrite reumatóide, comparou a segurança a longo prazo de 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) e 500 mg de naproxeno, duas vezes por dia. A taxa de acontecimentos adversos cardiovasculares trombo-embólicos graves foi significativamente inferior em doentes a receber naproxeno do que em doentes tratados com rofecoxib: 0,70 acontecimentos em 100 doentes-ano em comparação com 1,67 acontecimentos em 100 doentes-ano. A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2, pode ter significado clínico nos doentes em risco de acidentes trombo-embólicos. (Ver 4.4). Os inibidores selectivos da

COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente a endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

O rofecoxib foi estudado no tratamento sintomático da osteoartrose (OA). As principais avaliações da eficácia foram realizadas apenas nas articulações da anca ou do joelho, contudo, a população em estudo incluiu 33% de doentes com OA concomitante das articulações inter-falângicas, 21% com OA do polegar e 35% com OA da coluna. Após uma semana de tratamento (1º parâmetro de avaliação final para a determinação da eficácia), o rofecoxib revelou uma redução significativa da dor em doentes com OA. Não foram feitas avaliações antes de uma semana. Assim, deve ter-se em consideração o T_{max} do rofecoxib (duas a quatro horas) quando é desejável um início de acção imediato.

Foi estudado o tratamento sintomático da AR com 25 mg diários de rofecoxib. Em doentes com AR, 25 mg diários de rofecoxib, demonstraram melhorias significativas nos indicadores de resposta relacionados com a doença, incluindo avaliações de dor e função. Os efeitos benéficos mantiveram-se durante os períodos de 12 semanas controlados com placebo. Não foi observada eficácia adicional significativa com a dose de 50 mg diários em comparação com a dose de 25 mg diários.

Numa análise combinada, pré-definida de dois estudos de endoscopia com a duração de 24 semanas em doentes com OA, as percentagens de doentes com ulceração gastroduodenal detectada por endoscopia foram similares entre o placebo e doses de rofecoxib de 25 mg e 50 mg por dia ao fim de 12 semanas. Em cada um destes estudos, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente inferior durante 12 e 24 semanas em doentes tratados com rofecoxib do que em doentes tratados com 2.400 mg de ibuprofeno por dia. Num estudo adicional de endoscopia, com a duração de 12 semanas em doentes com OA, a incidência cumulativa de úlceras gastrointestinais detectadas por endoscopia foi significativamente maior em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, e 25 mg de rofecoxib por dia, do que em doentes tratados com ácido acetilsalicílico de baixa dosagem, 81 mg, isoladamente, e idêntica à dos doentes tratados com 2400 mg por dia de ibuprofeno em monoterapia. Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, o grupo do ácido acetilsalicílico de baixa dosagem e rofecoxib, demonstrou um aumento de duas vezes na frequência de úlceras detectadas por endoscopia, em comparação com os doentes mais jovens. Não foram estudados doentes a tomar ácido acetilsalicílico de baixa dosagem e ibuprofeno. Num estudo endoscópico em doentes com AR, com a duração de 12 semanas, em dupla ocultação, com controlo activo e com placebo, a incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente inferior ao longo das 12 semanas em doentes tratados com 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) do que em doentes tratados com 500 mg de naproxeno duas vezes por dia.

Numa análise combinada, pré-definida, de oito ensaios clínicos, a incidência cumulativa de PUH's do tracto GI superior confirmadas em doentes tratados com rofecoxib foi significativamente inferior à incidência cumulativa combinada observada em doentes tratados com AINEs comparadores (50 mg de diclofenac três vezes por dia, 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia e 1500 mg de nabumetona por dia. Estes resultados foram influenciados principalmente pela experiência com 800 mg de ibuprofeno três vezes por dia. A incidência de PUH's foi numericamente superior com uma dose de 50 mg, em comparação com uma dose de 25 mg, contudo continuou a ser inferior ao risco existente com os dados combinados dos AINEs usados nestes estudos. As interrupções do tratamento devido a experiências adversas GI causadas em 12 meses pelo fármaco foram menos frequentes no caso do rofecoxib. As incidências de um conjunto pré-definido de experiências adversas GI relacionadas com o fármaco foram inferiores com rofecoxib, durante 12 meses; este efeito foi maior durante os primeiros 6 meses.

Uma redução idêntica na incidência de PUHs foi observada no grande estudo clínico (cerca de 8000 doentes) realizado em doentes com artrite reumatóide. Foram excluídos do estudo doentes a necessitar de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular. Diminuições significativas nas taxas de acontecimentos gastrointestinais foram associadas à utilização de 50 mg diários de rofecoxib (duas vezes a dose máxima recomendada) em comparação com 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia: PUH's (2,08 acontecimentos em 100 doentes-ano versus 4,49 acontecimentos em 100 doentes-ano), PUH's complicadas (0,59 em 100 doentes-ano versus 1,37 em 100 doentes-ano) e hemorragias do tracto GI superior ou inferior (1,15 em 100 doentes-ano versus 3,04 em 100 doentes-ano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O rofecoxib administrado por via oral é bem absorvido nas doses recomendadas de 12,5 mg e 25 mg. A biodisponibilidade oral média é de aproximadamente 93%. Após uma administração diária de 25 mg no estado de equilíbrio, o pico da concentração plasmática (média geométrica da $C_{\max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) foi observado aproximadamente dentro de 2 a 4 horas, (T_{\max}) após administração a adultos em jejum. A área geométrica média sob a curva ($AUC_{24\text{h}}$) foi de $3,87 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. NOME COMERCIAL Comprimidos e NOME COMERCIAL Suspensão Oral são bioequivalentes.

A ingestão concomitante de alimentos não afecta a farmacocinética do rofecoxib .

Distribuição

O rofecoxib liga-se aproximadamente em 85% às proteínas plasmáticas humanas em concentrações entre 0,05 a 25 $\mu\text{g/ml}$. No homem, o volume de distribuição (V_{dss}) é de cerca de 100 litros (aproximadamente 1,55 l/kg).

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

Metabolismo

O rofecoxib é extensamente metabolizado, recuperando-se cerca de 1% de uma dose na urina sob a forma de fármaco original. A via metabólica principal é a redução hepática, que origina *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), e não a oxidação pelas enzimas do citocromo P450 (CYP).

No homem, foram identificados seis metabolitos. Os metabolitos principais foram o *cis*- e *trans*-dihidro rofecoxib (como hidróxiácidos), que contribuíram para aproximadamente 56% da radioactividade recuperada na urina, e o metabolito 5-hidroxi glucoronido, que contribuiu para um valor adicional de 9%. Estes metabolitos principais também não demonstraram qualquer actividade mensurável como inibidores da ciclo-oxigenase ou foram apenas pouco activos como inibidores da COX-2.

Eliminação

Após a administração de 125 mg de uma dose oral de rofecoxib marcada radioactivamente a indivíduos saudáveis, 72% da radioactividade foi recuperada na urina e 14% nas fezes.

A eliminação do rofecoxib ocorre quase exclusivamente através de metabolização, seguida de excreção renal. As concentrações do rofecoxib no estado de equilíbrio são atingidas ao fim de 4 dias de administração diária única de 25 mg, com uma taxa de acumulação de aproximadamente 1,7, correspondendo a uma semi-vida de acumulação de aproximadamente 17 horas. Estima-se que a depuração plasmática é de aproximadamente de 120 ml/min para uma dose de 25 mg.

Características dos doentes

Idosos: a farmacocinética nos idosos (idade superior a 65 anos) é semelhante à dos jovens. A exposição sistémica é aproximadamente 30% superior no idoso do que no jovem (Ver 4.2).

Sexo: a farmacocinética do rofecoxib é comparável em homens e mulheres.

Insuficiência hepática: Os doentes cirróticos com insuficiência hepática ligeira (5-6 na escala de Child-Pugh) aos quais se administrou uma dose única de 25 mg de rofecoxib apresentaram uma AUC média semelhante à de indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh) aos quais se administraram 12,5 mg por dia durante dez dias, apresentaram uma AUC média no estado de equilíbrio aproximadamente 55% superior à dos indivíduos saudáveis a quem se administrou a mesma dose. Nos doentes com insuficiência hepática moderada (7-9 na escala de Child-Pugh ou 25-35 g/l de albumina sérica) a dose diária máxima de rofecoxib deve ser de 12,5 mg. Não existem dados clínicos ou farmacocinéticos em

doentes com insuficiência hepática grave (> 9 na escala de Child-Pugh ou < 25 g/l de albumina sérica) (ver 4.2e 4.3).

Insuficiência renal: a farmacocinética de uma dose única de 50 mg de rofecoxib em doentes com doença renal grave a fazer hemodiálise não foi significativamente diferente da dos indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribuiu de forma insignificante para a eliminação (depuração na diálise aproximadamente 40 ml/min) (Ver 4.3e 4.4).

Doentes pediátricos: não foi estudada a farmacocinética do rofecoxib em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o rofecoxib não demonstrou ser genotóxico, mutagénico ou carcinogénico.

Num estudo de toxicidade crónica em ratos, o rofecoxib provocou úlceras intestinais em doses comparáveis e ligeiramente superiores à dose terapêutica no homem, com base na exposição sistémica. Nos ratos, com níveis de exposição várias vezes superiores aos níveis terapêuticos no homem, houve indução de basofilia tubular renal, e com níveis de exposição ainda superiores registou-se necrose papilar renal. Foram também observadas anomalias renais e gastrintestinais em cães com níveis de exposição elevados.

Os estudos de toxicidade na reprodução demonstraram que o rofecoxib (em doses ≥ 2 vezes a dose diária recomendada no homem, com base na exposição sistémica) diminuiu a fertilidade e a sobrevivência embrionária/fetal no rato. Foi também observada uma diminuição de diâmetro do canal arterial, relacionada com o tratamento, situação que se sabe estar associada aos AINEs. Os estudos de toxicidade na reprodução em ratos e coelhos não demonstraram qualquer evidência de anomalias do desenvolvimento com doses até 50 mg/kg/dia (nos ratos isto representa aproximadamente 29 vezes a dose diária recomendada no homem com base na exposição sistémica) (ver 4.3e 4.6). Contudo, nos coelhos não foi determinado o perfil dos metabolitos, tornando assim difícil a avaliação da relevância clínica no coelho.

Os dados de um estudo de amamentação cruzada indicaram toxicidade nas crias, provavelmente devido à exposição ao leite de progenitoras submetidas a tratamento (Ver 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Goma de xantano, solução de sorbitol, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado, aromatizante de morango (*Givaudan Roure*) e água purificada. O metilparabeno sódico e o propilparabeno sódico são adicionados como conservantes.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro de cor âmbar com um sistema de fecho resistente a crianças, contendo 150 ml de suspensão oral. Cada embalagem contém uma colher medida de polistireno de 5 ml.

Cada embalagem contém 1 ou 2 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Agitar bem antes de usar.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A preencher localmente

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

A preencher localmente

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

Mês Dia, Ano

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO