

Texto de la Ficha técnica común de las especialidades con rofecoxib

RESUMEN DE CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO:

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO/TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

VIOXX[®] 12,5 mg y 25 mg Comprimidos (Merck Sharp & Dohme)
VIOXX[®] 12,5 mg y 25 mg por 5 ml Suspensión (Merck Sharp & Dohme)
RECOX[®] 12,5 mg y 25 mg Comprimidos (Abelló, S.A.)
RECOX[®] 12,5 mg y 25 mg por 5 ml Suspensión (Abelló, S.A.)

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos.
Suspensión.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.

4.2 Posología y forma de administración

VIOXX/RECOX se administra por vía oral.

La dosis inicial recomendada para adultos es de 12,5 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden obtener beneficio adicional aumentando la dosis a 25 mg una vez al día. No debe superarse la dosis de 25 mg al día. VIOXX/RECOX puede tomarse con o sin alimentos.

Ancianos: se debe tener precaución al aumentar la dosis diaria de 12,5 mg a 25 mg en los ancianos.

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min (véase 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y 5.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis más baja recomendada de 12,5 mg una vez al día (véase 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y 5.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Uso en pediatría: el uso de VIOXX/RECOX no está indicado en niños.

4.3 Contraindicaciones

Rofecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los excipientes de esta especialidad farmacéutica
- Pacientes con úlcera péptica activa o con hemorragia gastrointestinal (GI)
- Pacientes con disfunción hepática moderada o severa (puntuación ≥ 7 en la clasificación de Child-Pugh)
- Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min

- Pacientes que hayan desarrollado signos de asma, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de aspirina u otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)
- Tercer trimestre del embarazo y lactancia (véase 4.6 *Embarazo y lactancia* y 5.3 *Datos preclínicos de seguridad*)
- Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Como ocurre con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes tratados con rofecoxib. Puesto que el tratamiento con rofecoxib puede causar retención de líquidos, debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa.

VIOXX/RECOX no es sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas.

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

En estudios clínicos, algunos pacientes con artrosis tratados con rofecoxib desarrollaron perforaciones, úlceras o hemorragia (PUH). Los pacientes con historia previa de PUH y los mayores de 65 años parecieron tener un mayor riesgo de PUH.

A dosis diarias mayores de 25 mg, aumenta el riesgo de síntomas gastrointestinales, edema o hipertensión.

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

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya obtenido un resultado anormal de las pruebas de función hepática, debe ser evaluado por si dichos resultados anormales persisten. Si se detecta que los resultados de la pruebas de función hepática se mantienen anormales (tres veces el límite superior de la normalidad), debe suspenderse el tratamiento con rofecoxib.

Rofecoxib puede enmascarar la fiebre.

No se recomienda el uso de rofecoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir (véase 4.6 *Embarazo y lactancia* y 5.1 *Propiedades farmacodinámicas*).

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

La cantidad de lactosa en cada comprimido (79,34 mg en el comprimido de 25 mg) probablemente no es suficiente para inducir síntomas específicos de intolerancia a la lactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

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

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

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

En el estado de equilibrio, rofecoxib 50 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria de la aspirina a dosis bajas (81 mg una vez al día). Debe evitarse la administración concomitante de rofecoxib con dosis más altas de aspirina o con otros AINE.

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

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de rofecoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

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

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

No se ha observado interacción con digoxina.

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

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

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

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

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de rofecoxib

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Madres lactantes

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de rofecoxib fue evaluada en estudios clínicos en aproximadamente 5.400 individuos, incluyendo 800 pacientes tratados durante un año o más.

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

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

Sistémicas/localización no especificada:

Frecuentes: edema/retención de líquidos, dolor abdominal, mareo.

Infrecuentes: astenia/fatiga, distensión abdominal, dolor torácico.

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

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Frecuentes: descenso del hematocrito.

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

Muy raras: trombocitopenia.

Sistema cardiovascular:

Frecuentes: hipertensión.

Muy raras: insuficiencia cardíaca congestiva.

Aparato digestivo:

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

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

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

Trastornos hepatobiliares:

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

Infrecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina.

Casos aislados: hepatotoxicidad incluyendo hepatitis e ictericia.

Oculares/ORL:

Infrecuentes: tinnitus.

Muy raras: visión borrosa.

Metabolismo y nutrición:

Infrecuentes: ganancia de peso.

Musculoesqueléticas:

Infrecuentes: calambres musculares.

Sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea.

Infrecuentes: insomnio, somnolencia, vértigo.

Muy raras: parestesia.

Casos aislados: meningitis aséptica.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: confusión, alucinaciones.

Aparato respiratorio:

Infrecuentes: disnea.

Muy raras: broncoespasmo.

Urogenitales:

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

Muy raras: insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, generalmente reversible tras la retirada del tratamiento (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Piel y anejos cutáneos:

Frecuentes: prurito.

Infrecuentes: erupción, dermatitis atópica.

Muy raras: alopecia.

Casos aislados: reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson.

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

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINE y no pueden ser excluidas para rofecoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico y hepatotoxicidad incluyendo fallo hepático.

4.9 Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: M01 AH

Rofecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) activo por vía oral dentro del intervalo de dosis terapéuticas. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa constitutivamente en ciertos tejidos incluyendo estómago, intestinos, riñones, y en las plaquetas; por el contrario, la COX-2 se expresa constitutivamente en un número limitado de tejidos, incluyendo el cerebro, el riñón y el aparato reproductor. La evidencia sugiere que la COX-2 interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor, función cognoscitiva). La COX-2 puede intervenir en la cicatrización de la úlcera en animales de experimentación y, aunque se ha identificado en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras en seres humanos. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios, y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La inhibición estadísticamente significativa de la COX-1 no se ha documentado en seres humanos con ninguna dosis de rofecoxib. Según los datos *in vitro*, la inhibición de la COX-1 puede producirse durante la administración crónica de rofecoxib a >250 mg por día.

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

A lo largo de estudios de farmacología clínica, en comparación con placebo, rofecoxib produjo una inhibición de la COX-2 dosis-dependiente con dosis diarias de 12,5 mg y 25 mg inhibiendo la COX-2 en ~70%, mientras que rofecoxib a dosis diarias de 375 mg y una dosis única de 1.000 mg inhibió la COX-2

en ~95%. No hubo inhibición de la COX-1 relacionada con la dosis en comparación con placebo. Rofecoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

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

Características en los pacientes

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

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

Insuficiencia hepática: los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis única de 25 mg de rofecoxib presentaron un ABC medio similar a la de sujetos sanos a los que se administró la misma dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) tuvieron un ABC medio aproximadamente un 69 % mayor que los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación > 9 en la clasificación de Child-Pugh). (Véase 4.2 *Posología y forma de administración* y 4.3 *Contraindicaciones*).

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

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

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

Estudios de toxicidad sobre la reproducción mostraron que rofecoxib (a dosis ≥ 2 veces la dosis diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica) disminuyó la fertilidad y la supervivencia embrio/fetal en la rata. Se observó también una disminución en el diámetro del conducto arterioso relacionado con el tratamiento, hecho que se conoce que está asociado a los AINE. Estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas y conejos han demostrado que no hay evidencia de anomalías del desarrollo a dosis de hasta 50 mg/kg/día (en ratas esto representa ~29 veces la dosis

diaria recomendada en seres humanos basado en la exposición sistémica). (Véase 4.3 *Contraindicaciones* y 4.6 *Embarazo y lactancia*). En conejos, sin embargo, no se determinó el perfil metabólico, por tanto es difícil realizar una evaluación de la relevancia clínica del modelo de conejo.

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

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren precauciones especiales de conservación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

8. NUMEROS DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

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

4 de junio de 1999.

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

28 agosto 2001