

ANEXO I

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

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Belgía	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgía	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Belgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgica	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Belgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgica	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Belgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgica	Ranaxox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Belgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgica	Ranaxox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Belgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles Belgica	Ranaxox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2003 PC Haarlem, Países Bajos				
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia				
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grecia	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	14671Nea Erythrea, Athens Grecia				
Grecia	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Grecia	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Iceland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Iceland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Iceland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia	Algix	60 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italia	Algix	90mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral
Italia	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italia	Algix	120 mg	Comprimido recubierto con pélicula	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	90mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italia	Recoxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italia	Tauxib	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍCA	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍA	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍA	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍA	Ranaxox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍA	Ranaxox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles BELGÍA	Ranaxox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia 60	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia 90	90mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia 120	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib 60	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib 90	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Auxib 120	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal				
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Exxiv	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Exxiv	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid España	Exxiv	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	60 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581	Turox	90 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	2003 PC Haarlem Países Bajos				
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Turox	120 mg	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Reino Unido	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	120 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Auxib	120 mg	Comprimido	Vía oral

<u>Estado Miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Exxiv	120 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	60 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	90 mg	Comprimido	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Turox	120 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

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

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

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

- INTRODUCCIÓN

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

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

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

En julio de 2002, Francia solicitó al CPMP un dictamen en aplicación del artículo 31 de la Directiva 2001/83 CE, modificada, sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o retirar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen inhibidores de la COX-2 (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib) tras una nueva evaluación del balance entre beneficio y riesgo de esta clase de productos.

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

- ASPECTOS RELATIVOS A LA EFICACIA

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

- CUESTIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD

Toxicidad digestiva

Los datos disponibles sobre perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs) indican que no se ha podido demostrar un beneficio digestivo significativo y constante de los inhibidores de la COX-2 en comparación con los AINE tradicionales. Los datos clínicos que se han presentado específicamente sobre el etoricoxib señalan un beneficio digestivo comparable con el de naproxeno. El conjunto de datos para etoricoxib y los comparadores ibuprofeno o diclofenaco respecto a la seguridad digestiva fue limitado y los intervalos de confianza fueron amplios y, por tanto, no concluyentes.

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

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

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

Toxicidad cardiovascular

Los datos preclínicos disponibles cuestionan la seguridad cardiovascular (CV), en particular la relacionada con el infarto de miocardio (IM), si bien en muchas ocasiones se han obtenido resultados contradictorios. La diferente actividad antiplaquetaria de algunos AINE que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener relevancia clínica en los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. La base de datos sobre seguridad clínica para etoricoxib es pequeña, pero puede considerarse que hay una tendencia coherente al aumento del riesgo cardiovascular, asociada al uso de etoricoxib en comparación con el naproxeno. A diferencia de los AINE que inhiben la COX-1, los inhibidores de la COX-2, entre ellos el etoricoxib, carecen de efectos antiplaquetarios en dosis terapéuticas. Con respecto al riesgo CV, puede considerarse la posible existencia de una pequeña desventaja de los inhibidores de la COX-2 frente a los AINE tradicionales en términos de seguridad. Por consiguiente, el RCP de todos los inhibidores selectivos de la COX-2, entre ellos el etoricoxib, debe actualizarse en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, para hacer referencia a los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular o a los que estén recibiendo tratamiento con AAS en pequeñas dosis para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares. Dado que están en curso amplios estudios con etoricoxib sobre la tolerancia digestiva, será necesario realizar una evaluación cuando se disponga de los resultados del estudio.

Hipersensibilidad y reacciones cutáneas graves

En el caso de etoricoxib, se ha observado un número limitado de reacciones cutáneas de hipersensibilidad en estudios clínicos y experimentos posteriores realizados durante el primer año siguiente a la comercialización. Dado el tamaño de la base de datos, han de evaluarse las posibles reacciones cutáneas y de hipersensibilidad con etoricoxib.

Además, se han notificado casos aislados de reacciones cutáneas adversas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, relacionadas con los demás inhibidores del COX-2 y que no pueden descartarse para el etoricoxib. Las cifras absolutas y las estimaciones de la frecuencia señalan que estas reacciones adversas son muy raras.

Para asegurar que estas reacciones adversas graves potencialmente amenazadoras para la vida reciban atención en la práctica clínica, el CPMP ha decidido que se incluya una referencia general a la hipersensibilidad y las reacciones cutáneas graves en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo del RCP de todos los inhibidores de la COX-2.

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

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

Sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”

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

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

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

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

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

En asociación con el uso de AINEs, incluyendo otros inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y no pueden excluirse para etoricoxib (véase 4.8). En pacientes recibiendo etoricoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema) (véase 4.8). Etoricoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”

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

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

La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

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

Considerando lo siguiente:

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

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

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA:

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

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

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 60 mg Comprimidos recubiertos/Comprimidos
<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 90 mg Comprimidos recubiertos/Comprimidos
<NOMBRE INVENTADO (véase Anexo 1)> 120 mg Comprimidos recubiertos/Comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto/comprimido contiene 60, 90 o 120 mg de etoricoxib. Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido recubierto/comprimido.

Comprimidos de 60 mg: Comprimidos verdes, con forma de manzana, biconvexos, <grabados con '447' en una cara y 'MSD' en la otra>.

Comprimidos de 90 mg: Comprimidos blancos, con forma de manzana, biconvexos, <grabados con '454' en una cara y 'MSD' en la otra>.

Comprimidos de 120 mg: Comprimidos verde pálido, con forma de manzana, biconvexos, <grabados con '541' en una cara y 'MSD' en la otra>.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

4.2 Posología y forma de administración

<NOMBRE INVENTADO> se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del fármaco puede ser más rápida si <NOMBRE INVENTADO> se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

Artrosis

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. Etoricoxib 120 mg solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto, la dosis para cada indicación es la dosis máxima recomendada.

Ancianos: no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática: en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis recomendada de 60 mg *cada dos días*.

La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (véase 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: no es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 ml/min (véase 5.2). El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (véase 4.3 y 4.4).

Uso en pediatría: etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

4.3 Contraindicaciones

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

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

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

Embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3).

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

Aclaramiento de creatinina renal estimado < 30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad intestinal inflamatoria.

Insuficiencia cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos gastrointestinales

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

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

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

Efectos cardiovasculares

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Dado que etoricoxib no inhibe la agregación plaquetaria, los tratamientos antiagregantes

(p. ej., ácido acetil salicílico) no deben ser interrumpidos y si está indicado, el uso de antiagregantes debe tenerse en consideración en pacientes con antecedentes de acontecimientos cardiovasculares u otros acontecimientos trombóticos o con riesgo de desarrollarlos (antecedentes de IM, angina, cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, operación de injerto de derivación coronaria u operación vascular periférica). (Véase 4.5 y 5.1).

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

Efectos renales

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 etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. 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. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General

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

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.

En asociación con el uso de AINEs, incluyendo otros inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), se han comunicado reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y no pueden excluirse para etoricoxib (véase 4.8). En pacientes recibiendo etoricoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema) (véase 4.8). Etoricoxib debe dejar de administrarse al primer signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días cuando la terapia con etoricoxib se inicie o la dosis de etoricoxib se cambie (véase 4.4).

Diuréticos e inhibidores de la ECA: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y agentes que inhiben la ciclooxigenasa 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 etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Ácido acetil salicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado de equilibrio, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico con etoricoxib puede dar lugar a un índice mayor de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetil salicílico *superiores* a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs. (Véase 5.1 y 4.4).

Ciclosporina y tacrolimo: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Si es necesario, vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda la adecuada

monitorización por toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: la administración de etoricoxib 120 mg con un anticonceptivo oral que contenga 35 µg etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días, concomitantemente o separados por 12 horas, aumentó el ABC_{0-24h} del estado de equilibrio del EE del 50 al 60%; sin embargo, las concentraciones de noretisterona generalmente no aumentaron a un nivel clínicamente importante. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el ABC_{0-24h} plasmática del estado de equilibrio o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no fue generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, por esta razón los pacientes con alto riesgo de toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la *SULT1E1*, y ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas actualmente es limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre concomitantemente etoricoxib con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

En base a los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático determinado por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días a voluntarios sanos, no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del ABC del 43%).

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede producir la recaída de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información puede sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina y por tanto no se recomiendan (véase 4.2).

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (véase 5.3). Se desconoce la posibilidad de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (véase 4.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de etoricoxib sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en aproximadamente 4.800 individuos, incluyendo aproximadamente 3.400 pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

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

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 60 mg o 90 mg de etoricoxib durante un período de hasta 12 semanas o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide o lumbago crónico:

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

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: gastroenteritis, resfriado, infección urinaria.

Trastornos del sistema inmune:

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

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Infrecuentes: aumento o descenso del apetito, edema/retención de líquidos, ganancia de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

Infrecuentes: disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia.

Trastornos oculares:

Infrecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Infrecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Infrecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos del ECG.

Muy raras: infarto de miocardio.

Trastornos vasculares:

Infrecuentes: rubefacción, hipertensión.

Muy raras: accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Infrecuentes: tos, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas.

Infrecuentes: distensión abdominal, reflujo ácido, cambio en el patrón del movimiento intestinal, estreñimiento, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera bucal, vómito.

Muy raras: úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal (principalmente en ancianos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: equimosis, edema facial, prurito, erupción.

Muy raras: urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

Infrecuentes: calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: proteinuria.

Muy raras: insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, normalmente reversible después de la interrupción del tratamiento (véase 4.4).

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome pseudogripal.

Infrecuentes: dolor torácico.

Investigaciones:

Frecuentes: aumento de ALT, aumento de AST.

Infrecuentes: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa, descenso del hematócrito, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, aumento de la creatinina sérica, aumento del ácido úrico.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico; hepatotoxicidad incluyendo insuficiencia hepática e ictericia; reacciones adversas cutáneo-mucosas y reacciones cutáneas graves (véase 4.4).

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos no se han comunicado casos de sobredosis con etoricoxib.

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 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.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: M01 AH05

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

A lo largo de estudios clínicos de farmacología, <NOMBRE INVENTADO> produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

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

Se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib ≥ 60 mg al día durante 12 semanas o más. No hubo ninguna diferencia discernible en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves entre los pacientes tratados con etoricoxib ≥ 60 mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

En pacientes con artrosis, etoricoxib 60 mg una vez al día logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por el paciente del estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta durante 52 semanas.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), la administración de etoricoxib 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas.

En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a extremos de la articulación comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En estudios específicamente diseñados para medir el comienzo de acción de etoricoxib, el comienzo de acción se produjo a los 24 minutos de la administración de la dosis.

En dos estudios endoscópicos doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

En un análisis combinado y especificado previamente de ocho ensayos clínicos en aproximadamente 4.000 pacientes con artrosis, AR o lumbago crónico se evaluó la tasa de incidencia de los siguientes criterios de valoración: 1) retirada por síntomas GI altos; 2) retirada por cualquier acontecimiento adverso GI; 3) uso nuevo de agentes gastroprotectores; y 4) uso nuevo de cualquier fármaco GI. Se observó una reducción del riesgo de aproximadamente el 50 % en estos criterios de valoración en los pacientes tratados con etoricoxib (60, 90 ó 120 mg al día) en comparación con los pacientes tratados con naproxeno 500 mg dos veces al día o diclofenaco 50 mg tres veces al día. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre etoricoxib y placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica C_{max} = 3,6 µg/ml) se observó aproximadamente 1 hora (T_{max}) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{0-24h}) fue de 37,8 µg•hr/ml. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución

Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 µg/ml. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado de equilibrio es de unos 120 litros en seres humanos.

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

Metabolismo

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los

estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar.

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado de equilibrio en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 ml/min.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en los ancianos (65 años de edad o más) es similar a la de personas jóvenes.

Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar entre varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib presentaron un ABC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib *cada dos días* tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh). (Véase 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y 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 aproximadamente 50 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).

En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos. (Véase 4.2 Uso en pediatría).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se

administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad sobre la reproducción realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. Se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares no relacionadas con la dosis en conejos tratados con etoricoxib. No se ha establecido la relación con el tratamiento. En ratas y conejos, no se observaron efectos embrio/fetales a exposiciones sistémicas iguales o menores que las de la dosis diaria humana [90 mg]. Sin embargo, hubo una disminución en la supervivencia embrio/fetal a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (Véase 4.3y 4.6).

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces las del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administraba etoricoxib durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: Fosfato cálcico hidrogenado (anhidro), croscarmelosa sódica, estearato magnésico, celulosa microcristalina.

Recubrimiento del comprimido: Cera de carnauba, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), triacetato de glicerol. Los comprimidos de 60 y 120 mg también contienen laca carmín índigo (E132) y óxido férrico amarillo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frascos: Mantener el envase perfectamente cerrado.

Blisters: Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de aluminio/aluminio en envases que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 o 100 comprimidos.

Blisters de aluminio /aluminio (unidosis) en envases de 50 o 100 comprimidos.

Frascos de HDPE redondos, blancos con cierre de polipropileno blanco que contienen 30 o 90 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<NOMBRE INVENTADO>60 mg Comprimidos recubiertos: 64.928
<NOMBRE INVENTADO>90 mg Comprimidos recubiertos: 64.929
<NOMBRE INVENTADO>120 mg Comprimidos recubiertos: 64.930

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

26 de julio de 2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO