

I. Denominación distintiva

ARCOXIA®

II. Denominación genérica

Etoricoxib

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Forma Farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Formulación

Cada tableta contiene:

Etoricoxib	30 mg
Excipiente cbp	1 comprimido
Etoricoxib	60 mg
Excipiente cbp	1 comprimido
Etoricoxib	90 mg
Excipiente cbp	1 comprimido
Etoricoxib	120 mg
Excipiente cbp	1 comprimido

Ingredientes Inactivos:

Cada comprimido recubierto contiene fosfato de calcio anhidro, cera carnauba, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de titanio y triacetato de glicerol. Las tabletas de 30, 60 y de 120 mg contienen también óxido de hierro amarillo y azul No. 2 FD&C (índigo carmín laca).

IV. Indicaciones Terapéuticas

ARCOXIA está indicado en:

- Tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoide (AR).
- Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA).

- Tratamiento de la artritis gotosa aguda.
- Alivio del dolor agudo y crónico.
- Alivio del dolor lumbar crónico.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento del dolor agudo postquirúrgico de moderado a severo asociado con cirugía dental.
- Tratamiento del dolor agudo postquirúrgico de moderado a severo asociado con cirugía abdominal ginecológica.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de COX-2 debe basarse en una evaluación individual de todos los riesgos del paciente (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

V. Farmacocinética y Farmacodinamia.

Clasificación Terapéutica

ARCOXIA (etoricoxib) es un miembro de una clase de medicamentos para artritis/analgesia llamados Coxibs. ARCOXIA es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Mecanismo de acción

ARCOXIA es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética en modelos animales. ARCOXIA es un inhibidor potente altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro y por arriba del rango de dosis clínicas, activo por vía oral. Se han identificado dos isoformas de la ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 es responsable de las funciones fisiológicas normales mediadas por prostaglandinas, tales como la citoprotección gástrica y agregación plaquetaria. La inhibición de la COX-1 por AINEs no selectivos se ha asociado con daño gástrico e inhibición plaquetaria. Se ha mostrado que la COX-2 es responsable principalmente de la síntesis de mediadores prostanoides de dolor, inflamación y fiebre. La inhibición selectiva de la COX-2 por etoricoxib disminuye estos signos y síntomas clínicos, con menor toxicidad gastrointestinal y sin efectos sobre la función plaquetaria.

En los estudios de farmacología clínica, ARCOXIA produjo una inhibición dosis-dependiente de COX-2 sin inhibición de COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día, a dosis de hasta 150 mg diarios, ARCOXIA inhibió la COX-2 de manera dependiente de la dosis, sin inhibir la COX-1.

También se evaluó la influencia sobre la actividad gastroprotectora de la COX-1, en un estudio clínico en el que se midió la síntesis de prostaglandinas en muestras de biopsia gástrica de personas que recibieron ya sea 120 mg diarios de ARCOXIA, 500 mg de naproxeno dos veces al día, o placebo. ARCOXIA no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas en comparación con placebo. En contraste, el naproxeno inhibió la síntesis de prostaglandinas gástricas un 80% aproximadamente. Estos datos apoyan adicionalmente la selectividad de ARCOXIA por la COX-2.

Función plaquetaria

Las dosis múltiples de ARCOXIA de hasta 150 mg administradas diariamente hasta por nueve días no tuvieron ningún efecto sobre el tiempo de sangrado en comparación con un placebo. De forma similar, el

tiempo de sangrado tampoco se alteró en un estudio con dosis únicas de 250 mg o 500 mg de ARCOXIA. Las dosis de ARCOXIA de hasta 150 mg no causaron inhibición de la agregación plaquetaria *ex vivo* inducida por ácido araquidónico o por colágeno en el estado estacionario. Estos hallazgos son consistentes con la selectividad por COX-2 de ARCOXIA.

Farmacocinética

Absorción

El etoricoxib administrado por vía oral se absorbe bien. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es de 100% aproximadamente. Después de administrar a adultos en ayunas, 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, se observó una concentración pico plasmática máxima (media geométrica de $C_{\text{máx}} = 3.6$ mcg/mL) al cabo de una hora aproximadamente ($T_{\text{máx}}$). La media geométrica del área bajo la curva ($ABC_{0-24 \text{ horas}}$) fue de 37.8 mcg•hr/mL. La farmacocinética de etoricoxib es lineal a lo largo del rango de dosis clínica.

Una comida estándar no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre el grado o la rapidez de absorción de una dosis de 120 mg de etoricoxib. En los estudios clínicos el etoricoxib se administró sin tener en cuenta la ingestión de alimentos.

La farmacocinética de etoricoxib en 12 sujetos sanos fue similar (ABC similar, $C_{\text{máx}}$ dentro de un margen de 20% aproximadamente) cuando se administró solo, con un antiácido de hidróxidos de magnesio y aluminio, o con un antiácido de carbonato de calcio (capacidad neutralizante de 50 mEq de ácido, aproximadamente).

Distribución

En los seres humanos, aproximadamente 92% del etoricoxib se une a las proteínas plasmáticas humanas dentro del rango de concentraciones de 0.05 a 5 mcg/mL y su volumen de distribución en estado estacionario es de 120 litros aproximadamente.

El etoricoxib cruza la placenta en ratas y conejas, y la barrera hematoencefálica en las ratas.

Metabolismo

El etoricoxib es metabolizado extensamente, con <1% de una dosis recuperada en orina como fármaco original. La vía metabólica principal para formar el derivado 6'-hidroximetilo es catalizada por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Se han identificado cinco metabolitos de etoricoxib en el ser humano. El metabolito principal es el derivado 6'-carboxílico formado mediante la oxidación posterior del derivado 6'-hidroximetilo. Estos metabolitos principales no muestran ninguna actividad cuantificable o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de ellos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración de una dosis intravenosa única de 25 mg de etoricoxib marcado con un radioisótopo a sujetos sanos, se recuperó 70% de la radiactividad en la orina y 20% en las heces, principalmente como metabolitos. Menos de 2% se recuperó como fármaco sin cambios.

El etoricoxib se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan dentro de los siete días siguientes a la administración de 120 mg una vez al día, con un índice de acumulación de 2 aproximadamente, lo que corresponde a una vida media de acumulación de aproximadamente de 22 horas. Se calcula que la depuración plasmática es de 50 mL/min aproximadamente.

Características en los pacientes (Poblaciones Especiales)

Género

La farmacocinética de etoricoxib es similar entre hombres y mujeres. (Véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.)

Pacientes de Edad avanzada

La farmacocinética de etoricoxib es similar en las personas de edad avanzada (65 años o más) y en las jóvenes. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada. (Véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.)

Raza

La raza no tiene ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de etoricoxib. (Véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.)

Insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6) que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día tuvieron un ABC promedio aproximadamente 16% mayor que en los sujetos sanos que recibieron la misma dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) que recibieron 60 mg de etoricoxib **cada tercer día (un día sí, un día no) tuvieron** ABC promedio similar a la de los sujetos sanos que recibieron 60 mg diarios; en esta población no se ha estudiado etoricoxib 30 mg una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9). (Véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Insuficiencia hepática*).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente a la de sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó en grado mínimo a la eliminación (depuración por diálisis de 50 mL/min aproximadamente).

Pacientes Pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (<12 años).

En un estudio de farmacocinética en 16 adolescentes de 12 a 17 años de edad, la farmacocinética de etoricoxib en los que pesaban 40 a 60 kg y recibieron 60 mg una vez al día y en los que pesaban más de 60 kg y recibieron 90 mg una vez al día fue similar a la farmacocinética en adultos que recibieron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se han determinado la seguridad y eficacia del etoricoxib en pacientes pediátricos.

VI. Contraindicaciones

ARCOXIA está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación II-IV de la NYHA)

Enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han sido sometidos recientemente a cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria o angioplastia).

VII. Precauciones Generales

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de COX-2 pueden asociarse con un incremento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente infarto del miocardio y accidente vascular cerebral), respecto a placebo y algunos AINEs (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX-2 puede aumentar con la dosis y duración de la exposición, se debe usar la menor dosis diaria efectiva y por el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de alivio sintomático, así como la respuesta al tratamiento.

Los pacientes con factores de riesgo importantes para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una consideración cuidadosa.

Los inhibidores selectivos de COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular porque carecen de su efecto sobre las plaquetas. Debido a que etoricoxib, un miembro de esa clase no inhibe la agregación plaquetaria, no se debe suspender el tratamiento antiplaquetario.

El riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (úlceras u otras complicaciones gastrointestinales) para etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX-2 o AINEs, es mayor cuando se toman concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). No se ha evaluado adecuadamente en estudios clínicos a largo plazo la diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de COX-2 más ácido acetilsalicílico vs. ácido acetilsalicílico.

No se recomienda tratar con ARCOXIA a pacientes con enfermedad renal avanzada. La experiencia clínica en pacientes con depuración estimada de creatinina <30 mL/min es muy limitada. Si se tiene que iniciar el tratamiento con ARCOXIA en esos pacientes, es recomendable vigilar estrechamente su función renal.

La administración a largo plazo de AINES ha resultado en necrosis papilar renal y en otros daños renales. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, si la perfusión renal está comprometida, la administración de ARCOXIA puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente, el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función

renal. Los pacientes en mayor riesgo de sufrir este trastorno son los que tienen disminuida significativamente la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. En esos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ARCOXIA en pacientes considerablemente deshidratados. Es recomendable rehidratar a los pacientes antes de empezar a administrarles ARCOXIA.

Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, en algunos pacientes tratados con ARCOXIA se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión arterial. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee ARCOXIA en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo etoricoxib, pueden asociarse con el comienzo o la reaparición de insuficiencia cardíaca congestiva (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Etoricoxib se puede asociar con hipertensión más frecuente y grave que otros AINEs o inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por ello, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión arterial aumenta significativamente, se pueden considerar un tratamiento alternativo.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones, independientemente del tratamiento que están recibiendo. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con ARCOXIA, los resultados del programa MEDAL demuestran que en pacientes tratados con ARCOXIA el riesgo de toxicidad gastrointestinal con 60 o 90 mg una vez al día de ARCOXIA es significativamente menor que con 150 mg al día de diclofenaco. En los estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno, el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con 120 mg de ARCOXIA una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con 120 mg de ARCOXIA, fue mayor que en los pacientes que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en pacientes tratados con ARCOXIA. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas previos. Independientemente del tratamiento, se sabe que el riesgo de perforación, úlceras o sangrado gastrointestinales es mayor en los pacientes con antecedentes de estos trastornos y en los mayores de 65 años.

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente a tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados hasta por un año con 30, 60 y 90 mg diarios de ARCOXIA. En las porciones de comparación con tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de incrementos en ALT y AST fue similar en los pacientes tratados con 60 y 90 mg diarios de ARCOXIA y en los tratados con 1,000 mg diarios de naproxeno, pero notablemente menor que en los tratados con 150 mg diarios de diclofenaco. Dichos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con ARCOXIA; en aproximadamente la mitad de los casos se resolvieron mientras los pacientes seguían tomando ARCOXIA. En estudios clínicos controlados con 30 mg diarios de ARCOXIA contra 2,400 mg diarios de ibuprofeno o 200 mg diarios de celecoxib, la incidencia de aumentos de ALT y AST fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de funcionamiento hepático anormal, se debe investigar si persiste esa anomalía. Si la anomalía persiste (al triple o más del límite superior normal), se debe suspender la administración de ARCOXIA.

ARCOXIA se debe usar con precaución en pacientes que han sufrido anteriormente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis precipitados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa. Como se desconoce la fisiopatología de estas reacciones, los médicos deben sopesar los beneficios potenciales de prescribir ARCOXIA contra los posibles riesgos.

Cuando se use etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca, debe ejercerse supervisión médica apropiada. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento, deben tomarse medidas adecuadas, incluyendo suspender el tratamiento con etoricoxib.

Después de su comercialización, se han reportado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, relacionadas con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de COX-2, (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes parecen presentar el máximo riesgo de estas reacciones tempranamente en el curso de la terapia: el comienzo de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con etoricoxib (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Algunos inhibidores selectivos de COX-2 han sido asociados con un incremento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier medicamento. Debe suspenderse el uso de etoricoxib a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

ARCOXIA puede enmascarar la fiebre, que es un signo de infección. El médico debe tener esto en cuenta cuando utilice ARCOXIA en pacientes que están recibiendo tratamiento por una infección.

EMPLEO EN NIÑOS

No se han determinado la seguridad y la eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos.

EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La farmacocinética de etoricoxib es similar en las personas de edad avanzada (de 65 años o más) y en las jóvenes. En los estudios clínicos se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes jóvenes; la diferencia relativa entre etoricoxib y los grupos control fue similar en los pacientes de edad avanzada y en los jóvenes. No se puede descartar mayor sensibilidad en algunas personas de edad avanzada.

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

EMBARAZO

Como ocurre con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, no se debe emplear ARCOXIA en el último periodo del embarazo, porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Se han reportado casos de deterioro renal fetal que resultaron en reducción del volumen del líquido amniótico (oligohidramnios) en mujeres embarazadas tratadas con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a las 20 semanas de gestación o más. En algunos casos, esto puede resultar en deterioro renal neonatal. Tales efectos pueden ocurrir poco después de iniciar el tratamiento con AINEs. El oligohidramnios es comúnmente reversible después de discontinuar el tratamiento. El uso de ARCOXIA no se recomienda en el embarazo desde las 20 semanas de gestación en adelante.

Los estudios sobre la reproducción realizados en ratas no han revelado ningún signo de anormalidades del desarrollo fetal a dosis de hasta 15 mg/kg/día (unas 1.5 veces mayores que la dosis diaria en los seres humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). Con dosis aproximadamente dos veces a la recomendada en los adultos humanos (90 mg), con base en la exposición sistémica al medicamento, se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares e incrementos en pérdidas de embriones post-implantación en conejas tratadas con etoricoxib. No se observaron efectos en el desarrollo con la exposición sistémica de dosis aproximadamente iguales o menores a la dosis humana diaria de 90 mg. Sin embargo, estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. ARCOXIA sólo se debe usar durante las primeras 20 semanas del embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

LACTANCIA

Las ratas lactantes excretan etoricoxib en la leche. No se sabe si también es excretado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y a los posibles efectos adversos de los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración de este medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

En los estudios clínicos se evaluó la seguridad de ARCOXIA en 9,295 sujetos, que incluyeron 5,774 pacientes con OA, AR o dolor lumbosacro crónico (aproximadamente 600 pacientes con OA o AR fueron tratados durante un año o más).

En los estudios clínicos en pacientes con OA, AR o dolor lumbosacro crónico tratados hasta por 12 semanas se reportaron las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento, en 1% o más de los que recibieron ARCOXIA, y con una incidencia mayor que con placebo: astenia/fatiga, mareo, edema en los miembros inferiores, hipertensión, dispepsia, pirosis, náusea, cefalea, aumento de la ALT, aumento de la AST.

El perfil de reacciones adversas fue similar en los pacientes con OA o con AR tratados con ARCOXIA durante un año o más.

Como parte del estudio MEDAL, un ensayo con punto final enfocado a desenlaces cardiovasculares, se comparó la seguridad de 60 o 90 mg diarios de ARCOXIA con la de 150 mg diarios de diclofenaco en 23,504

pacientes con OA o con AR (la duración promedio del tratamiento fue de 20 meses). En este gran estudio, sólo se registraron los eventos adversos graves y los abandonos por cualquier evento adverso. La tasa de eventos adversos trombóticos cardiovasculares graves confirmados fue similar entre ARCOXIA y diclofenaco. La incidencia de abandonos por eventos adversos relacionados con hipertensión fue menor al 3% en cada grupo de tratamiento; sin embargo, 60 y 90 mg de ARCOXIA demostraron una tasa de abandonos significativamente mayor para estos eventos que diclofenaco. La incidencia de eventos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva (abandonos y eventos graves) y la incidencia de abandonos debido a edema fue similar entre 60 mg de ARCOXIA y diclofenaco; sin embargo, la incidencia de estos eventos fue mayor para 90 mg de ARCOXIA comparado con diclofenaco. La incidencia de abandonos debido a fibrilación auricular fue mayor con etoricoxib comparado con diclofenaco.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de 90 mg diarios de etoricoxib (1.5 a 3 veces la dosis recomendada para OA) y de 150 mg diarios de diclofenaco en 7,111 pacientes con OA (estudio EDGE; duración promedio de tratamiento de 9 meses) y en 4,086 pacientes con AR (estudio EDGE II; duración promedio de tratamiento de 19 meses). En cada uno de estos estudios el perfil de experiencias adversas con ARCOXIA fue generalmente similar al reportado en los estudios clínicos fase IIb/III controlados con placebo; sin embargo, reacciones adversas relacionadas con hipertensión y edema ocurrieron a una tasa mayor con 90 mg de etoricoxib que con 150 mg diarios de diclofenaco. La tasa de eventos adversos trombóticos cardiovasculares graves confirmados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

En un análisis combinado de estudios clínicos fases IIb a IV de 4 o más semanas de duración (excluyendo los estudios del Programa MEDAL) no hubo diferencia perceptible en la tasa de eventos adversos trombóticos cardiovasculares graves entre los pacientes que recibieron ≥ 30 mg de etoricoxib o AINEs diferentes a naproxeno. La tasa de estos eventos fue mayor en los pacientes que recibieron etoricoxib, comparado con quienes recibieron 500 mg dos veces al día de naproxeno.

En un estudio clínico en espondilitis anquilosante los pacientes fueron tratados con 90 mg diarios de ARCOXIA hasta por un año (N= 126). En otro estudio clínico en espondilitis anquilosante (N=857), los pacientes fueron tratados con 60 mg y 90 mg diarios de ARCOXIA hasta por 26 semanas. El perfil de experiencias adversas en estos estudios fue generalmente similar al reportado en los estudios en OA, AR y dolor lumbosacro crónico.

En un estudio clínico en artritis gotosa aguda se trató a los pacientes con 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante ocho días. El perfil de experiencias adversas en este estudio fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados de OA, AR y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios clínicos iniciales sobre analgesia aguda se trató a los pacientes con 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante uno a siete días. El perfil de experiencias adversas en estos estudios fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados en OA, AR y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios clínicos adicionales de dolor postquirúrgico agudo asociado con cirugías dental y abdominal ginecológica que incluyeron a 1,222 pacientes tratados con ARCOXIA (90 mg o 120 mg), el perfil de experiencias adversas fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados en OA, RA y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios combinados de dolor agudo postquirúrgico asociado con cirugía dental, la incidencia de alveolitis post extracción dental (alvéolo seco) reportado en los pacientes tratados con ARCOXIA fue similar a la de los pacientes tratados con fármacos comparadores.

Experiencia después de la comercialización

Después de la salida del producto al mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo choque.

Trastornos del metabolismo y nutrición: hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, insomnio, confusión, alucinaciones, depresión, hiperactividad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, somnolencia, hemorragia intracraneal.

Trastornos oculares: Visión borrosa.

Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones, angina, arritmia.

Trastornos vasculares: Crisis hipertensivas, trombosis venosa profunda.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Broncoespasmo, embolismo pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, úlceras orales, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado (principalmente en pacientes de edad avanzada), vómito, diarrea.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Angioedema, prurito, eritema, erupción, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, erupción relacionada con el medicamento.

Trastornos del sistema renal/urinario: Insuficiencia renal, incluyendo falla renal (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Warfarina: En pacientes estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de ARCOXIA se asoció con un aumento de 13% aproximadamente del Índice Internacional Normalizado (INR) del tiempo de protrombina. Cuando se inicia o se cambia el tratamiento con ARCOXIA en pacientes que están recibiendo warfarina o un medicamento similar, se debe efectuar el monitoreo estándar de los valores de INR del tiempo de protrombina, particularmente durante los primeros días.

Rifampicina: La coadministración de ARCOXIA con rifampicina, que es un potente inductor del metabolismo hepático, disminuyó 65% el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática de etoricoxib. Se debe tener en cuenta esta interacción cuando se coadministre ARCOXIA con rifampicina.

Metotrexato: En dos estudios se investigaron los efectos de la administración de 60, 90 o 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante siete días en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo dosis de 7.5 a 20 mg de metotrexato una vez por semana. A dosis de 60 y 90 mg ARCOXIA no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medidas por el ABC) ni sobre la depuración renal del metotrexato. En uno de esos estudios, dosis de 120 mg de ARCOXIA tampoco tuvieron ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medidas por el ABC) ni sobre la depuración renal del metotrexato. En el otro estudio, dosis de 120 mg de ARCOXIA aumentaron 28% el ABC y disminuyeron 13% la depuración renal del

metotrexato. Se debe considerar el monitoreo de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se empleen al mismo tiempo ARCOXIA a dosis mayores de 90 mg y metotrexato.

Diuréticos, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas de Angiotensina II (AII): Los reportes sugieren que los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, pueden disminuir el efecto antihipertensivo de diuréticos, IECA y de los AII. Se debe tener en cuenta esta interacción en los pacientes que tomen ARCOXIA al mismo tiempo que estos productos.

En algunos pacientes que tienen la función renal comprometida (p ej., pacientes de edad avanzada o pacientes deshidratados, incluyendo aquellos bajo tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, la coadministración de IECAs o AII puede resultar en deterioro ulterior de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Litio: Los reportes sugieren que los AINEs no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de litio. Se debe tener en cuenta esta interacción en los pacientes que tomen ARCOXIA y litio de manera concomitante.

Ácido acetilsalicílico: ARCOXIA se puede emplear al mismo tiempo que dosis bajas de ácido acetilsalicílico empleadas como profilaxis cardiovascular. En estado de equilibrio, 120 mg una vez al día de etoricoxib no tuvieron ningún efecto sobre la actividad anti-plaquetaria de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con ARCOXIA aumenta la incidencia de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones, en comparación con el uso de ARCOXIA solo. (Véase VII PRECAUCIONES GENERALES.)

Anticonceptivos orales: 60 mg de ARCOXIA administrados concomitantemente con un anticonceptivo oral de 35 mcg de etinilestradiol y 0.5 a 1 mg de noretindrona durante 21 días aumentó 37% el ABC_{0-24 horas} del etinilestradiol en el estado de equilibrio. La administración por 12 horas al mismo tiempo o por separado de 120 mg de ARCOXIA con el mismo anticonceptivo oral aumentó de 50-60% el ABC_{0-24 horas} del etinilestradiol en el estado de equilibrio. Se debe tener en cuenta ese aumento de la concentración de etinilestradiol al escoger un anticonceptivo oral apropiado para emplearlo al mismo tiempo que etoricoxib. El incremento en la exposición de etinilestradiol puede incrementar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (p. ej., eventos tromboembólicos venosos en mujeres en riesgo).

Terapia de Reemplazo Hormonal: La administración de 120 mg de ARCOXIA con una terapia de reemplazo hormonal que consistía de estrógenos conjugados (PREMARIN® de 0.625 mg) aumentó el promedio del ABC_{0-24 horas} en estado de equilibrio de los estrógenos no conjugados en 41%, de la equilina en 76% y del 17-beta-estradiol en 22%. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de ARCOXIA (30, 60 y 90 mg). Los efectos de 120 mg de ARCOXIA en la exposición (ABC_{0-24 horas}) a esos componentes estrogénicos de PREMARIN fueron menos de la mitad de lo observado cuando se administró PREMARIN sólo y cuando la dosis fue incrementada de 0.625 mg a 1.25 mg. Se desconoce el significado clínico de esos aumentos y no se estudiaron dosis mayores de PREMARIN en combinación con ARCOXIA. Se deben tener en cuenta estos

incrementos en la concentración de estrógenos al escoger una terapia hormonal postmenopáusica para emplearla al mismo tiempo que ARCOXIA.

Otros: En los estudios de interacción farmacológica, ARCOXIA no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de prednisona, prednisolona o digoxina.

Los antiácidos y el ketoconazol (potente inhibidor de la enzima CYP3A4) no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ARCOXIA.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la ALT y/o de la AST (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados hasta por un año con 30, 60 y con 90 mg diarios de ARCOXIA. En las porciones de comparación con tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de esos aumentos de ALT y AST fue similar en los pacientes tratados con 60 y con 90 mg diarios de ARCOXIA y en los tratados con 1,000 mg de naproxeno, pero notablemente menor que en los tratados con 150 mg de diclofenaco al día. Dichos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con ARCOXIA; en aproximadamente la mitad de los casos se resolvieron mientras los pacientes seguían tomando ARCOXIA. En estudios clínicos controlados de 30 mg al día de ARCOXIA versus 2,400 mg al día de ibuprofeno o 200 mg al día de celecoxib, la incidencia de incrementos en ALT o AST fue similar.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Carcinogénesis

El etoricoxib no fue carcinogénico en los ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y tiroideos foliculares cuando se les administraron durante dos años aproximadamente dosis diarias más de seis veces mayores que la dosis diaria para seres humanos (90 mg) basándose en la exposición sistémica al medicamento. Los tumores de esos tipos son una consecuencia específica en esa especie de la inducción del citocromo P-450. Estos hallazgos concuerdan con los de otros compuestos que causan dicha inducción. No se ha observado que el etoricoxib cause inducción del citocromo P-450 hepático en los seres humanos.

Mutagénesis

Como se describe a continuación, el etoricoxib no fue genotóxico ni mutagénico. Resultó negativo en los ensayos *in vitro* de mutagénesis microbiana y con células humanas TK6 con y sin activación metabólica. No hubo ningún signo de genotoxicidad en los ensayos *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de rata y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. En los ensayos *in vivo* de elución alcalina/daño hepático en rata, el etoricoxib no indujo rompimientos del filamento de ADN a dosis orales de hasta 300 mg/kg (1,770 mg/m², más de 20 veces más que la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). Tampoco indujo aberraciones cromosómicas en las células de médula ósea de ratones macho o hembras tras la

administración de dosis orales de hasta 1,000 mg/kg (3,000 mg/m², aproximadamente diez veces más que la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento).

Reproducción

En ratas hembra el etoricoxib no tuvo efectos adversos de toxicidad materna ni sobre la fertilidad o la supervivencia embrionaria y fetal con la dosificación de 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis diaria para adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). A la dosificación de 30 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la dosis diaria para los adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento) hubo disminución en el número de implantes ovulares relacionados con el tratamiento.

Hubo una elevada transferencia transplacentaria de etoricoxib en las conejas tratadas con 45 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la dosis diaria recomendada en adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento), según demostraron las concentraciones plasmáticas fetales de etoricoxib de aproximadamente 60 a 70% del promedio de las concentraciones plasmáticas maternas. En las ratas gestantes tratadas con 15 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces más que la dosis diaria recomendada en los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento), hubo una transferencia transplacentaria de etoricoxib de 70 a 80% aproximadamente.

Se observaron concentraciones significativas de etoricoxib en la leche de las ratas lactantes. El promedio de las concentraciones del medicamento en la leche fue aproximadamente el doble del promedio de las concentraciones plasmáticas maternas en las ratas que recibieron hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces más que la dosis diaria recomendada en los adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento).

En las ratas macho que recibieron dosis de hasta 100 mg/kg/día (más de seis veces más que la dosis diaria recomendada en los adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento) no hubo efectos relacionados con el tratamiento en la conducta reproductora, los índices de fertilidad, la supervivencia embrionaria o fetal, el número y la movilidad de los espermatozoides, ni el peso y características histológicas de los testículos y los epidídimos.

Desarrollo

No se observó ningún efecto teratogénico en las crías de conejas y ratas que recibieron dosis de etoricoxib de hasta 10 y 15 mg/kg/día respectivamente (aproximadamente igual a y aproximadamente 1.5 veces más, respectivamente, la dosis diaria para los adultos humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). Con dosis aproximadamente dos veces la recomendada en los adultos humanos (90 mg), con base en la exposición sistémica al medicamento, se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares e incrementos en pérdidas post-implantación en conejas tratadas con etoricoxib. No se observaron efectos en el desarrollo con una exposición sistémica aproximadamente igual o menor que la dosis diaria en humanos (90 mg).

XIII. Dosis y Vía de Administración

ARCOXIA se administra por vía oral. ARCOXIA se puede tomar con y sin alimentos. ARCOXIA debe administrarse por la menor duración posible y a la menor dosis diaria efectiva.

Osteoartritis

La dosis recomendada es de 30 o 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 60 o 90 mg una vez al día. La dosis diaria mínima efectiva es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, una dosis diaria de 90 mg puede proporcionar un incremento en el beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante

La dosificación recomendada es de 60 o 90 mg una vez al día. La dosis diaria mínima efectiva es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, una dosis diaria de 90 mg puede proporcionar un incremento en el beneficio terapéutico.

Dolor crónico

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

Dolor lumbar crónico

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La duración del tratamiento no es superior a 12 semanas.

Dolor agudo

Para dolor agudo la dosis recomendada es de 90 mg o 120 mg una vez al día. Sólo se debe emplear ARCOXIA durante el periodo sintomático agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día.

Dolor dental postquirúrgico

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

Dolor ginecológico postquirúrgico

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe administrarse un poco antes de la cirugía. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 120 mg una vez al día.

Dosis mayores que las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para OA no debe exceder de 60 mg diarios.

La dosis para AR no debe exceder de 90 mg diarios.

La dosis para espondilitis anquilosante no debe exceder de 90 mg diarios.

La dosis para dolor crónico no debe exceder de 60 mg diarios.

La dosis para dolor lumbar crónico no debe exceder de 60 mg diarios, limitado a un máximo de 12 semanas de tratamiento.

La dosis para gota aguda no debe exceder de 120 mg diarios.

La dosis para dolor agudo y dismenorrea no debe exceder de 120 mg diarios.

La dosis para dolor agudo post cirugía dental no debe exceder de 90 mg diarios.

La dosis para dolor agudo post cirugía ginecológica no debe exceder de 120 mg diarios.

Como los riesgos cardiovasculares de los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden incrementar con la dosis y duración del tratamiento, se debe usar la menor dosis diaria efectiva y por el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento. (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES)

Edad avanzada, Sexo, Raza

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis de ARCOXIA en los pacientes de edad avanzada, ni según el sexo o la raza.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6) no deben recibir más de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) se debe disminuir la dosificación; no se les debe administrar más de una dosis de 60 mg **cada tercer día**; también puede considerarse la administración de 30 mg una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh mayor de 9). (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

Insuficiencia renal

No se recomienda tratar con ARCOXIA a los pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min). (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES)

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En los estudios clínicos, la administración de ARCOXIA en dosis únicas de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg diarios durante 21 días no tuvo efectos tóxicos significativos. Ha habido reportes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos no se reportaron reacciones adversas. Las experiencias adversas observadas más frecuentemente fueron consistentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (es decir, eventos gastrointestinales, eventos renovasculares).



En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de sostén usuales, como extraer del aparato digestivo el medicamento aún no absorbido, el monitoreo clínico del paciente, y establecer tratamiento de sostén si es necesario.

El etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; no se sabe si es dializable por diálisis peritoneal.

XV. Presentación

Caja de cartón con 14 comprimidos de 30 mg. Caja de cartón con 7, 14 o 28 comprimidos de 60 mg o 90 mg. Caja de cartón con 7 comprimidos de 120 mg. Todas las presentaciones en envase de burbuja e inserto anexo.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30 °C.
Manténgase la caja bien cerrada.

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
Reporte cualquier sospecha de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y
dpoc.mexico@organon.com

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.
Av. 16 de septiembre No. 301, Col. Xaltocan,
C.P. 16090, Xochimilco,
Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 464M2001 SSA IV

Versión: S-WPC-OG0663-T-012023
RCN: 100002543 -MX