

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO Y FORMA FARMACÉUTICA

ARCOXIA®
ETORICOXIB
Comprimidos Recubiertos

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada comprimido recubierto de ARCOXIA® 60 mg contiene:

Ingrediente activo:
Etoricoxib 60 mg

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto.

Cada comprimido recubierto de ARCOXIA® 90 mg contiene:

Ingrediente activo:
Etoricoxib 90 mg.

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto.

Cada comprimido recubierto de ARCOXIA® 120 mg contiene:

Ingrediente activo:
Etoricoxib 120 mg.

Ingredientes inactivos:
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ARCOXIA está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el alivio sintomático de osteoartritis (OA), artritis reumatoidea (RA, por sus siglas en inglés), espondilitis anquilosante, y el dolor y signos de inflamación asociados con artritis gotosa aguda.

ARCOXIA está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado con la cirugía dental.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de COX-2 se deberá basar en una evaluación de los riesgos generales de cada paciente (ver secciones 3.3 y 3.4).

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Considerando que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y duración de exposición, se debe usar la menor dosis diaria efectiva durante el menor tiempo posible. La necesidad de alivio sintomático y la respuesta a la terapia del paciente se debe volver a evaluar periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver secciones 3.3, 3.4, 3.8 y 4.1).

Osteoartritis

La dosis recomendada es 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, un aumento de dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Si no se produce un aumento en el beneficio terapéutico, se debe considerar otras opciones terapéuticas.

Artritis Reumatoidea

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de síntomas, un incremento de la dosis a 90 mg una vez al día puede incrementar la eficacia. Una vez el paciente este clínicamente estabilizado, una reducción de la dosis diaria a 60 mg puede ser apropiada. En la ausencia de un incremento en el beneficio de la terapia, otras opciones terapéuticas deberían ser consideradas.

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de síntomas, un incremento de la dosis a 90 mg una vez al día puede incrementar la eficacia. Una vez el paciente este clínicamente estabilizado, una reducción de la dosis diaria a 60 mg puede ser apropiada. En la ausencia de un incremento en el beneficio de la terapia, otras opciones terapéuticas deberían ser consideradas.

Condiciones de Dolor Agudo

Para condiciones de dolor agudo, etoricoxib debe ser usado solo para el periodo sintomático agudo.

Artritis Gotosa Aguda

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día. En pruebas clínicas para artritis gotosa aguda, etoricoxib se administró por 8 días.

Dolor postoperatorio de la cirugía dental

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día, limitado a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden requerir analgesia postoperatoria adicional además de ARCOXIA durante los tres días del periodo del tratamiento.

Dosis mayores a las dosis recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis (OA) no debe exceder 60 mg al día

La dosis para Artritis Reumatoidea (RA) y espondilitis anquilosante no debe exceder 90 mg al día

La dosis para gota aguda no debe exceder 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

La dosis para dolor agudo postoperatorio de la cirugía dental no debe exceder 90 mg al día, limitado a un máximo de 3 días.

Poblaciones Especiales***Pacientes Adultos mayores***

No es necesario un ajuste de la dosificación para pacientes adultos mayores. Como con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes adultos mayores (ver sección 3.4).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (Puntaje Child-Pugh 5-6) no se debe exceder de una dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (Puntaje Child-Pugh 7-9), independientemente de la indicación, no se debe exceder la dosis de 30 mg una vez al día.

La experiencia clínica es limitada particularmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se aconseja tener precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática severa (Puntaje Child-Pugh ≥ 10); por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 3.3, 3.4 y 4.2).

Pacientes con Deterioro Renal

No es necesario un ajuste de la dosificación para pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min (ver sección 4.2). El uso de etoricoxib en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min está contraindicado (ver secciones 3.3 y 3.4).

Pacientes pediátricos

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 3.3).

Método de Administración

ARCOXIA se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. El inicio del efecto del medicamento puede ser más rápido cuando ARCOXIA se administra sin alimentos. Esto se debe considerar cuando es necesario el alivio sintomático rápido.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a algunos de los excipientes listados en la sección 5.1.
- Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Uso en pacientes que después de haber tomado ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés) incluyendo inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa-2), han experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico y urticaria, o reacciones tipo alérgicas.
- Embarazo y lactancia (ver secciones 3.6 y 4.3).
- Disfunción hepática severa (albúmina sérica < 25 g/L o Puntaje Child-Pugh ≥ 10).
- Depuración de creatinina renal estimada < 30 mL/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- No prescribir etoricoxib en pacientes con hipertensión cuya presión arterial se eleva de manera persistente por encima de 140/90mmHg y no se ha controlado adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos gastrointestinales

Complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUBs, por sus siglas en inglés)], algunas de las cuales resultan en un desenlace fatal, han ocurrido en pacientes tratados con etoricoxib.

Se recomienda tener precaución con el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal por NSAIDs; pacientes de edad avanzada, pacientes que usan algún otro NSAID o ácido acetilsalicílico de manera concomitante o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, tal como úlceras y hemorragias gastrointestinales.

Existe mayor aumento en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastrointestinales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma de manera concomitante con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). No se ha demostrado una significativa diferencia en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico *versus* NSAIDs + ácido acetilsalicílico (ver sección 4.1) en estudios de largo plazo.

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que los medicamentos de tipo inhibidor selectivo de la COX-2 se pueden asociar con un riesgo de eventos trombóticos (especialmente infarto de miocardio (MI, por sus siglas en inglés) y accidente cerebrovascular), en comparación con placebo y algunos NSAIDs. Debido a que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y duración de exposición, se deberá usar la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. La necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta a la terapia se deberá volver a evaluar periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver secciones 3.2, 3.3, 3.8 y 4.1).

Los pacientes con factores de riesgos significativos para eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa consideración (ver sección 4.1).

Los inhibidores selectivos de COX-2 no son un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares debido a su falta de efecto antiplaquetario. Por lo tanto, las terapias antiplaquetarias no se deberán discontinuar (ver secciones anteriores, 3.5 y 4.1)

Efectos Renales

Las prostaglandinas renales pueden jugar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede causar una reducción en la formación de prostaglandina y, de manera secundaria, en el flujo sanguíneo renal, y de este modo afectar la función renal. Los pacientes de mayor riesgo de esta respuesta son aquellos con insuficiencia renal significativa preexistente, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. Se deberá considerar el monitoreo de la función renal en dichos pacientes.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como con otros medicamentos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes que toman etoricoxib. Todos los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), incluyendo etoricoxib, se pueden asociar con el inicio o recurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Para información respecto a respuesta relacionada a la dosis para etoricoxib ver la sección 4.1. Se debe tener precaución en pacientes con un antecedente de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, o hipertensión y en pacientes con edema preexistente por cualquier otra razón. Si existe evidencia clínica de deterioro en la condición de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluyendo la discontinuación de etoricoxib.

Etoricoxib se puede asociar con hipertensión más frecuente y severa que otros NSAIDs e inhibidores selectivos de COX-2, particularmente a altas dosis. Por lo tanto, la hipertensión se debe controlar antes del tratamiento con etoricoxib (ver sección 3.3) y se deberá tener especial atención con respecto al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib.

Al iniciar la terapia con etoricoxib debe monitorearse la presión arterial durante las dos primeras semanas y periódicamente en adelante.

Si la presión arterial aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT, por sus siglas en inglés) y/o aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en inglés) (aproximadamente tres veces o más el límite superior normal) se han reportado en aproximadamente 1% de pacientes en pruebas clínicas tratados hasta por un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

Se debe monitorear a los pacientes con síntomas y/o signos que sugieren disfunción hepática, o que han presentado una evidencia de función hepática anormal. Si presentan signos de insuficiencia hepática, o si se detecta evidencia de función hepática anormal de manera persistente (tres veces el límite superior normal), se debe discontinuar etoricoxib.

Generales

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en alguna de las funciones del sistema orgánico que se describe líneas arriba, se deben tomar medidas adecuadas y se debe considerar discontinuar la terapia con etoricoxib. Se debe mantener la supervisión médica adecuada cuando se usa etoricoxib en adultos mayores y en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de empezar la terapia con etoricoxib.

Reacciones cutáneas serias, algunas de las cuales son fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, se han reportado muy raramente en asociación con el uso de NSAIDs y algunos inhibidores selectivos de COX-2 durante la vigilancia post-comercialización (ver sección 3.8). Parece que los pacientes están en mayor riesgo para estas reacciones en el curso temprano de la terapia con el inicio de la reacción que ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones de hipersensibilidad serias (tales como anafilaxis y angioedema) se han reportado en pacientes que reciben etoricoxib (ver sección 3.8). Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alguna alergia medicamentosa. Etoricoxib se deberá discontinuar a la primera presencia de erupción en la piel, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se coadministra etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 3.5).

El uso de etoricoxib, como con cualquier producto medicinal conocido por inhibir la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina, no se recomienda en mujeres que pretenden quedar embarazadas (ver secciones 3.6, 4.1 y 4.3).

Lactosa

Los pacientes con los poco frecuentes problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico), para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones Farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: En individuos estabilizados en terapia crónica con warfarina, la administración diaria de etoricoxib 120 mg se asoció con un aumento de aproximadamente 13% en el tiempo de protrombina según el Índice Normalizado Internacional (INR por sus siglas en inglés). Por lo tanto, los pacientes que reciben anticoagulantes orales deben ser monitoreados cuidadosamente con respecto al tiempo de protrombina INR, particularmente en los primeros días cuando se inicia la terapia con etoricoxib o se cambia la dosis de etoricoxib (ver sección 3.4).

Diuréticos, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés) y Antagonistas de Angiotensina II: Los NSAIDs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida) la coadministración de un inhibidor de ACE o antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. Estas interacciones se deberán considerar en pacientes que toman etoricoxib de manera concomitante con inhibidores de ACE o antagonistas de angiotensina.

II. Por lo tanto, la combinación se deberá administrar con precaución, especialmente en adultos mayores. Los pacientes se deberán hidratar de manera adecuada y se deberá tener precaución al monitorear la función renal después del inicio de terapia concomitante, y periódicamente de ahí en adelante.

Ácido Acetilsalicílico: En un estudio realizado en individuos sanos, en estado estable, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efectos en la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib se puede usar de manera concomitante con ácido acetilsalicílico a dosis usadas para la profilaxis cardiovascular (dosis bajas de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede resultar en un aumento del índice de úlcera gastrointestinal u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico por encima de las de profilaxis cardiovascular o con otros NSAIDs (ver secciones 4.1 y 3.4).

Ciclosporina y tacrolimus: Aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la coadministración de ciclosporina o tacrolimus con algún NSAID puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. La función renal se debe monitorear cuando etoricoxib y alguno de estos medicamentos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib en la farmacocinética de otros medicamentos

Litio: Los NSAIDs disminuyen la excreción renal de litio y por consiguiente aumentan los niveles plasmáticos de litio. Si fuera necesario, monitorear el litio en sangre minuciosamente y ajustar la dosificación de litio mientras se administra la combinación y cuando se retira el NSAID.

Metotrexato: Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg administrado una vez al día por siete días en pacientes que reciben dosis de metotrexato de 7.5 a 20 mg una vez a la semana para artritis reumatoidea. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de metotrexato o la depuración renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo ningún efecto, pero en otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en 28% y redujo la depuración renal de metotrexato en 13%. Se recomienda el monitoreo adecuado para la toxicidad relacionada con metotrexato cuando etoricoxib y metotrexato se administran de manera concomitante.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado de manera concomitante con un anticonceptivo oral que contiene 35 microgramos de etinil estradiol (EE) y 0.5 a 1 mg de noretindrona por 21 días aumentó el equilibrio dinámico en la AUC_{0-24hr} de EE en 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral de manera concomitante o separada por 12 horas aumentó el AUC_{0-24hr} del estado estacionario del EE en 50 a 60%. Este aumento en la concentración de EE se deberá considerar cuando se selecciona un anticonceptivo oral para usarse con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de eventos adversos asociados con anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres en riesgo).

Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT, por sus siglas en inglés): La administración de etoricoxib 120 mg con la terapia de reemplazo hormonal que consiste de estrógenos conjugados (PREMARIN™ 0.625 mg) por 28 días, aumentó el AUC_{0-24hr} medio del estado estable de la estrona no conjugada (41%), equilina (76%), y 17-β-estradiol (22%). El efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60, y 90 mg) no se ha estudiado. Los efectos de etoricoxib 120 mg en la exposición (AUC_{0-24hr}) a estos componentes estrogénicos de PREMARIN fueron menores que la mitad de aquellos observados cuando se administró PREMARIN solo y cuando la dosis se aumentó de 0.625 a 1.25 mg. Se desconoce la importancia clínica de estos aumentos, y no se han estudiado mayores dosis de PREMARIN en combinación con etoricoxib. Estos aumentos en la concentración estrogénica se deben tener en cuenta cuando se selecciona la terapia hormonal postmenopáusica para usarse con etoricoxib debido a que el aumento en la exposición de estrógenos podría aumentar el riesgo de eventos adversos asociados con HRT.

Prednisona/prednisolona: En estudios de interacción medicamentosa, etoricoxib no presentó efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día por 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24hr} en plasma en estado estable ni la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente 33%). Este incremento generalmente no es de importancia para la mayoría de pacientes. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo de toxicidad con digoxina se deben monitorear con respecto a esto cuando etoricoxib y digoxina se administran de manera concomitante.

Efecto de etoricoxib en medicamentos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente $SULT1E1$, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinil estradiol. Aunque los conocimientos sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas actualmente son limitados y se siguen examinando las consecuencias clínicas para muchos fármacos, puede ser prudente tener cuidado cuando se administra etoricoxib de manera concurrente con otros fármacos metabolizados principalmente con sulfotransferasas humanas (por ejemplo, minoxidil y salbutamol oral).

Efecto de etoricoxib en medicamentos metabolizados por isoenzimas CYP

En base a estudios *in vitro*, no se espera que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 3A4. En un estudio realizado a individuos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad hepática de CYP3A4 según se evaluó mediante la prueba del aliento de eritromicina.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de etoricoxib

La principal vía del metabolismo de etoricoxib depende de las enzimas de CYP. CYP3A4 parece contribuir con el metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Estudios *in vitro* indican que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero sus roles cuantitativos no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dosificado a 400 mg una vez al día por 11 días a voluntarios sanos, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de dosis única de etoricoxib 60 mg (43% de aumento en AUC).

Voriconazol y Miconazol: La coadministración de voriconazol oral o miconazol tópico gel oral, inhibidores potentes de CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero incremento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativa en base a los datos publicados.

Rifampicina: La co-administración de etoricoxib con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede resultar en la recurrencia de los síntomas cuando etoricoxib se coadministra con rifampicina. Aunque esta información puede sugerir un aumento de la dosis, las dosis de etoricoxib mayores de aquellas establecidas para cada indicación no se han estudiado en combinación con rifampicina y por lo tanto no se recomiendan (ver sección 3.2).

Antiácidos: Los antiácidos no afectan la farmacocinética de etoricoxib en una medida clínicamente relevante.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos clínicos disponibles para etoricoxib sobre exposición durante el embarazo. Estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 4.3). Se desconoce el potencial para riesgo humano en embarazos. Etoricoxib, al igual que otros productos medicinales que inhiben la síntesis de prostaglandina, puede causar inercia uterina y obstrucción prematura del ducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (ver sección 3.3). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, etoricoxib se debe discontinuar.

- ✓ Primer y segundo trimestre de la gestación:

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ARCOXIA puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar ARCOXIA a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza ARCOXIA, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a ARCOXIA durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. ARCOXIA debe interrumpirse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

✓ Tercer trimestre de la gestación:

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

Al feto:

- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal;

A la madre y el recién nacido, al final del embarazo:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, ARCOXIA está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas que dan de lactar. Las mujeres que reciben etoricoxib no deben dar de lactar (ver secciones 3.3 y 4.3).

Fertilidad

El uso de etoricoxib, como con cualquier sustancia medicamentosa conocida por inhibir COX-2, no se recomienda en mujeres que pretenden quedar embarazadas.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Pacientes que presentan mareos, vértigo o somnolencia mientras reciben etoricoxib deben abstenerse de conducir u operar máquinas.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del Perfil de Seguridad

En pruebas clínicas, etoricoxib se evaluó con respecto a la seguridad en 9,295 individuos, incluyendo 6,757 pacientes con OA, RA, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con OA o RA fueron tratados por un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de efectos no deseados fue similar en pacientes con OA o RA tratados con etoricoxib por un año o más.

En un estudio clínico para artritis gotosa aguda, los pacientes fueron tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día por ocho días. El perfil de experiencia adversa en este estudio fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados de OA, RA, y lumbalgia crónica.

En un programa de resultados de seguridad cardiovascular de datos combinados de tres pruebas controladas con comparador activo, 17,412 pacientes con OA o AR fueron tratados con etoricoxib (60 mg o 90 mg) por una duración media de aproximadamente 18 meses. Los datos de seguridad y detalles de este programa son presentados en la sección 4.1.

En estudios clínicos de dolor postoperatorio agudo después de la cirugía dental incluyendo 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de experiencias adversas en estos estudios fue generalmente similar a aquella reportada en los estudios combinados de OA , RA y lumbalgia crónica.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas

Los siguientes efectos no deseados se reportaron en una mayor incidencia que el placebo en pruebas clínicas en pacientes con OA, RA, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante tratados con etoricoxib 30 mg, 60 mg ó 90 mg, hasta la dosis recomendable durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios de dolor agudo a corto plazo durante un periodo de hasta 7 días, o en la experiencia postcomercialización (ver Tabla 1):

Tabla 1

Clasificación Órganos-Sistema	Reacciones Adversas	Categoría de la Frecuencia*
Infecciones e Infestaciones	Osteítis alveolar.	Frecuente
	Gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias.	Poco frecuente
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Anemia (asociada principalmente con hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad [‡]	Poco frecuente
	Angioedema / reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock [‡]	Raro
Trastornos de metabolismo y nutrición	Edema/retención de líquidos	Frecuente
	Aumento o disminución del apetito, aumento de peso.	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones [‡]	Poco frecuente
	Confusión [‡] , inquietud [‡]	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Frecuente
	Disgeusia, insomnio, parestesia/hipostesia, somnolencia.	Poco Frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa, conjuntivitis.	Poco frecuente
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus, vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, arritmia [‡]	Frecuente
	Fibrilación auricular, taquicardia [‡] , insuficiencia cardíaca congestiva, cambios de ECG no específicos, angina pectoris [‡] , infarto de miocardio [§]	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Rubefacción, accidente cerebrovascular [§] , ataque isquémico transitorio, crisis hipertensiva [‡] , vasculitis [‡]	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo [‡]	Frecuente
	Tos, disnea, epistaxis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Estreñimiento, flatulencia, gastritis, reflujo ácido / acidez, diarrea, dispepsia / malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera oral	Frecuente
	Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, sequedad de boca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación gastrointestinal y	Poco frecuente

	hemorragia, síndrome del intestino irritable, pancreatitis [‡]	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de ALT, aumento de AST	<i>Frecuente</i>
	Hepatitis [‡]	<i>Raro</i>
	Insuficiencia hepática [‡] , ictericia [‡]	<i>Raro[†]</i>
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Equimosis	<i>Frecuente</i>
	Edema facial, prurito, erupción, eritema [‡] , urticaria [‡]	<i>Poco frecuente</i>
	Síndrome de Stevens-Johnson [‡] , necrólisis epidérmica tóxica [‡] , erupción fija a fármacos [‡]	<i>Raro[†]</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares /espasmos, dolor musculoesquelético /rigidez	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, aumento de creatinina sérica, falla renal / insuficiencia renal [‡] (ver sección 3.4)	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Astenia/fatiga, enfermedad pseudogripal	<i>Frecuente</i>
	Dolor torácico	<i>Poco frecuente</i>
Investigaciones	Aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento de creatina fosfoquinasa, hipercalemia, aumento de ácido úrico	<i>Poco frecuente</i>
	Disminución de sodio sanguíneo	<i>Raro</i>
* Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\,000$). [‡] Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia postcomercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada. [†] La categoría de la frecuencia "Raro" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (rev. Septiembre 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con ARCOXIA en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15, 470). [‡] Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a medicamentos", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada". [§] Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes)		

Los siguientes efectos no deseados serios se han reportado en asociación con el uso de AINEs y no se puede descartar para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que reporten cualquier reacción adversa sospechosa al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y/o al área de Farmacovigilancia del titular del registro sanitario al número indicado en la parte final del presente documento.

3.9 SOBREDOSIS

En ensayos clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib hasta 500 mg y múltiples dosis hasta 150 mg/día por 21 días no produjo toxicidad significativa. Existen reportes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque no se han reportado experiencias adversas en la mayoría de los casos. Las experiencias adversas observadas con mayor frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad para etoricoxib (por ejemplo, eventos gastrointestinales, eventos cardiorrenales).

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo usuales, por ejemplo, retirar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.

Etoricoxib no es dializable mediante hemodiálisis; no se conoce si etoricoxib es dializable mediante diálisis peritoneal.

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo Farmacoterapéutico: Productos antirreumáticos y antiinflamatorios, no esteroideos, coxibs, Código ATC: M01 AH05

Mecanismo de Acción

Etoricoxib es un inhibidor oral, selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del rango de dosis clínica.

A través de estudios farmacológicos clínicos, ARCOXIA produjo inhibición dependiente de la dosis de COX-2 sin inhibición de COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis de prostaglandina gástrica y no tuvo ningún efecto en la función plaquetaria.

La Ciclooxigenasa es la responsable de la generación de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. COX-2 es la isoforma de la enzima que ha demostrado ser inducida por el estímulo proinflamatorio y se ha postulado como el principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, inflamación y fiebre. COX-2 también está implicado en la ovulación, implante y obstrucción del ducto arterioso, regulación de la función renal, y las funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También juega un rol en la cicatrización de úlceras. Se ha identificado COX-2 en el tejido que rodea las úlceras gástricas en el hombre; pero su relevancia para la cicatrización de úlceras no se ha establecido.

Eficacia y Seguridad Clínica

Eficacia

En pacientes con osteoartritis (OA), etoricoxib 60 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en el dolor y en las evaluaciones del estado de la enfermedad del paciente. Estos efectos benéficos se observaron tan temprano como en el segundo día de terapia y se mantuvieron hasta por 52 semanas. Estudios con etoricoxib 30 mg una vez al día demostraron eficacia superior a placebo por un periodo de tratamiento de 12 semanas (usando evaluaciones similares a los estudios anteriores). En un estudio de determinación del rango de dosis, etoricoxib 60 mg demostró mejoras significativamente mayores que 30 mg para todos los 3 puntos finales primarios por 6 semanas de tratamiento. La dosis de 30 mg no se ha estudiado en osteoartritis de las manos.

En pacientes con artritis reumatoidea (RA), etoricoxib 60 mg y 90 mg una vez al día ambos proporcionaron mejoras significativas en el dolor, inflamación y movilidad. En estudios de evaluación de las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos benéficos se mantuvieron por los periodos de tratamiento de 12 semanas. En un estudio de evaluación de la dosis de 60 mg comparada a la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg una vez al día y 90 mg una vez el día fueron ambos más efectivos que el placebo. La dosis de 90 mg fue superior a la dosis de 60 mg para la Evaluación de Dolor de Paciente Global (0-100mm escala análoga visual), con un incremento del promedio de -2,71 mm (95% CI: -4.98 mm. -0.45 mm).

En pacientes que presentan ataques de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día por un periodo de tratamiento de 8 días, alivió el dolor e inflamación de las articulaciones de moderado a extremo en comparación con indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó tan pronto como cuatro horas después del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondilitis anquilosante, etoricoxib 90 mg una vez al día proporcionó mejoras significativas en el dolor, inflamación, rigidez y función de la columna vertebral. El beneficio clínico de etoricoxib se observó tan pronto como el segundo día de terapia después de iniciar el tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 52 semanas. En un segundo estudio de evaluación de la dosis de 60 mg comparada a la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron similar eficacia comparada a naproxeno 1000 mg al día. Entre las respuestas inadecuadas con 60 mg al día por 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg diarios mejora la puntuación de intensidad del dolor espinal (0-100mm escala análoga visual) en comparación con seguir con 60 mg al día, con una mejora del promedio de -2.70 mm (95% CI: -4.88 mm, -0.52 mm).

En un estudio clínico que evaluó el dolor dental posoperatorio, se administró etoricoxib 90 mg una vez al día durante tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor moderado al inicio del estudio, etoricoxib 90 mg demostró un efecto analgésico similar al del ibuprofeno 600 mg (16.11 vs. 16.39; $P=0.722$), y mayor que el de paracetamol/codeína 600 mg / 60 mg (11.00; $P < 0.001$) y placebo (6.84; $P < 0.001$) medido por el alivio del dolor total sobre las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que reportaron el uso de medicamentos de rescate dentro de las primeras 24 horas de dosificación fue 40.8% para etoricoxib 90 mg, 25.5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas, y 46.7% para paracetamol/codeína 600 mg / 60 mg cada 6 horas comparado a 76.2% para el placebo. En este estudio, la acción de inicio promedio (perceptible en el alivio del dolor) de etoricoxib 90 mg fue de 28 minutos después de la dosificación.

Seguridad

Programa Multinacional con Etoricoxib y Diclofenaco en la Artritis a Largo Plazo (MEDAL)

El Programa MEDAL fue un Programa de Seguridad Cardiovascular (CV) diseñado prospectivamente con los datos acumulados en tres ensayos controlados, randomizados, doble ciego. El estudio MEDAL, EDGE II y EDGE.

El Estudio MEDAL fue un estudio de Resultados CV guiado por puntos finales realizado en 17,804 pacientes con OA y 5,700 pacientes con AR tratados con etoricoxib 60 (OA) o 90 mg (OA y RA) o diclofenaco 150 mg al día por un periodo medio de 20.3 meses (máximo de 42.3 meses, mediana de 21.3 meses). En esta prueba, sólo se registraron eventos adversos serios y discontinuaciones debido a cualquier evento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib versus diclofenaco. El estudio EDGE incluyó 7,111 pacientes con OA tratados con una dosis de etoricoxib 90 mg al día (1.5 veces la dosis recomendada para OA) o diclofenaco 150 mg al día por un periodo medio de 9.1 meses (máximo 16.6 meses, mediana de 11.4 meses). El estudio EDGE II incluyó 4,086 pacientes con AR tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día por un periodo medio de 19.2 meses (máximo 33.1 meses, mediana de 24 meses).

En el Programa MEDAL acumulado, 34,701 pacientes con OA o AR fueron tratados por una duración media de 17.9 meses (máximo 42.3 meses, mediana de 16.3 meses) en donde aproximadamente 12,800 pacientes recibieron tratamiento por más de 24 meses. Los pacientes inscritos en el Programa tuvieron un amplio rango de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en la basal. Los pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio, bypass arterial coronario con injerto o intervención coronaria percutánea dentro de los 6 meses anteriores a la inscripción fueron excluidos. El uso de agentes gastroprotectores y aspirina a dosis bajas fue permitido en los estudios.

Seguridad General:

No hubo ninguna diferencia significativa entre etoricoxib y diclofenaco en el índice de eventos trombóticos cardiovasculares. Los eventos adversos cardiorrenales se observaron más frecuentemente con etoricoxib que con diclofenaco, y este efecto fue dependiente de la dosis (véase los resultados específicos a continuación). Los eventos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron de manera significativa más frecuentemente con diclofenaco que con etoricoxib. La incidencia de eventos adversos en EDGE y EDGE II y de eventos adversos considerados serios que provocaron la discontinuación en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco.

Resultados de seguridad cardiovascular:

El índice de eventos adversos serios cardiovasculares trombóticos confirmados (que consistían de eventos cardíacos, cerebrovasculares, y vasculares periféricos) fue comparable entre etoricoxib y diclofenaco, y los datos se resumen en la tabla a continuación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los índices de eventos trombóticos entre etoricoxib y diclofenaco a través de todos los subgrupos analizados incluyendo categorías de pacientes a través de un rango de riesgo cardiovascular basal. Cuando se consideraron de manera separada, los riesgos relativos para los eventos adversos serios cardiovasculares trombóticos confirmados con etoricoxib 60mg o 90mg comparados con diclofenaco 150mg fueron similares.

Tabla 2: Índices de Eventos CV Trombóticos Confirmados (Programa MEDAL Acumulado)			
	Etoricoxib (N=16,819) 25,836 Pacientes- Años	Diclofenaco (N=16,483) 24,766 Pacientes- Años	Comparación Entre Tratamientos
	Índice† (95% IC)	Índice† (95% IC)	Riesgo Relativo (95% IC)
Eventos Adversos Serios Cardiovasculares Trombóticos Confirmados			
Por protocolo	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
Intención de tratamiento	1.25 (1.14, 1.36)	1.19 (1.08, 1.30)	1.05 (0.93, 1.19)
Eventos Cardíacos Confirmados			
Por protocolo	0.71 (0.61, 0.82)	0.78 (0.68, 0.90)	0.90 (0.74, 1.10)
Intención de tratamiento	0.69 (0.61, 0.78)	0.70 (0.62, 0.79)	0.99 (0.84, 1.17)
Eventos Cerebrovasculares Confirmados			
Por protocolo	0.34 (0.28, 0.42)	0.32 (0.25, 0.40)	1.08 (0.80, 1.46)
Intención de tratamiento	0.33 (0.28, 0.39)	0.29 (0.24, 0.35)	1.12 (0.87, 1.44)
Eventos Vasculares Periféricos Confirmados			
Por protocolo	0.20 (0.15, 0.27)	0.22 (0.17, 0.29)	0.92 (0.63, 1.35)
Intención de tratamiento	0.24 (0.20, 0.30)	0.23 (0.18, 0.28)	1.08 (0.81, 1.44)
†Eventos por 100 Pacientes-Años; IC=intervalo de confianza N=número total de pacientes incluidos en población Por protocolo Por protocolo: todos los eventos en la terapia del estudio o dentro de 14 días de discontinuación (excluidos: pacientes que tomaron < 75% de su medicamento del estudio o tomaron AINEs que no eran del estudio >10% del tiempo). Intención de tratamiento: todos los eventos confirmados hasta el final de la prueba (incluidos los pacientes expuestos potencialmente a intervenciones que no eran del estudio después de la discontinuación del medicamento del estudio). Número total de pacientes randomizados, n= 17,412 en etoricoxib y 17,289 en diclofenaco.			

La mortalidad CV, así como la mortalidad general, fue similar entre los grupos de tratamiento con etoricoxib y diclofenaco.

Eventos Cardiorrenales:

Aproximadamente 50% de los pacientes inscritos en el estudio MEDAL tuvo una historia de hipertensión en la basal. En el estudio, la incidencia de discontinuaciones debido a eventos adversos relacionados con hipertensión fue estadística y significativamente mayor para etoricoxib que para diclofenaco. La incidencia de eventos adversos por insuficiencia cardíaca congestiva (discontinuaciones y eventos serios) ocurrió a índices similares en etoricoxib 60 mg en comparación con diclofenaco 150 mg, pero fue mayor para etoricoxib 90 mg en comparación con diclofenaco 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg vs. diclofenaco 150 mg en la cohorte de OA del MEDAL). La incidencia de eventos adversos por insuficiencia cardíaca congestiva confirmados (eventos que fueron serios y resultaron en hospitalización o una visita a un departamento de emergencia) no fue significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg, y este efecto fue dependiente de la dosis. La incidencia de discontinuaciones debido a eventos adversos relacionados con edema fue mayor para etoricoxib que para diclofenaco 150 mg, y este efecto fue dependiente de la dosis (estadísticamente significativo para etoricoxib 90 mg, pero no para etoricoxib 60 mg).

Los resultados cardiorrenales para EDGE y EDGE II fueron consistentes con aquellos que se describen para el Estudio MEDAL.

En los estudios del Programa MEDAL individuales, para etoricoxib (60 mg o 90 mg), la incidencia absoluta de discontinuación en cualquier grupo de tratamiento fue hasta 2.6% para hipertensión, hasta 1.9% para edema, y hasta 1.1% para insuficiencia cardíaca congestiva, con mayores índices de discontinuación observados con etoricoxib 90 mg que con etoricoxib 60 mg.

Resultados de Tolerabilidad Gastrointestinal del Programa MEDAL:

Se observó un índice significativamente menor de discontinuaciones de tratamiento por cualquier evento adverso GI clínico (por ejemplo, dispepsia, dolor abdominal, úlcera) con etoricoxib en comparación con diclofenaco dentro de cada uno de los tres estudios componentes del Programa MEDAL. Los índices de discontinuaciones debido a eventos adversos GI clínicos por cien pacientes-año durante el periodo total de estudio fueron los siguientes: 3.23 para etoricoxib y 4.96 para diclofenaco en el Estudio MEDAL; 9.12 con etoricoxib y 12.28 con diclofenaco en el estudio EDGE; y 3.71 con etoricoxib y 4.81 con diclofenaco en el estudio EDGE II.

Resultados de Seguridad Gastrointestinal del Programa MEDAL:

Los eventos generales de la parte superior GI se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de eventos generales de la parte superior GI considerados complicados incluyó perforaciones, obstrucciones, y hemorragia complicada; el subgrupo de eventos de la parte superior GI considerados no complicados incluyó hemorragias no complicadas y úlceras no complicadas. Se observó un índice significativamente menor de eventos generales de la parte superior GI con etoricoxib en comparación con diclofenaco. No hubo ninguna diferencia significativa entre etoricoxib y diclofenaco en el índice de eventos complicados. Para el subgrupo de eventos de hemorragia de la parte superior GI (complicados y no complicados combinados), no hubo ninguna diferencia significativa entre etoricoxib y diclofenaco. El beneficio de la parte superior GI para etoricoxib en comparación con diclofenaco no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban dosis bajas de aspirina de forma concomitante (aproximadamente 33% de los pacientes).

Los índices por cien pacientes-año de eventos clínicos de la parte superior GI complicados y no complicados confirmados (perforaciones, úlceras y hemorragias (PUBs)) fueron 0.67 (95% IC 0.57, 0.77) con etoricoxib y 0.97 (95% IC 0.85, 1.10) con diclofenaco, proporcionando un riesgo relativo de 0.69 (95% IC 0.57, 0.83).

Se evaluó el índice para eventos de la parte superior GI confirmados en pacientes de edad avanzada y la mayor reducción se observó en pacientes ≥ 75 años de edad (1.35 [95% IC 0.94, 1.87] vs. 2.78 [95% IC 2.14, 3.56] eventos por cien pacientes-año para etoricoxib y diclofenaco, respectivamente).

Los índices de eventos clínicos de la parte inferior GI confirmados (perforación, obstrucción, o hemorragia del intestino delgado o grueso (POBs, por sus siglas en inglés)) no fueron significativamente diferentes entre etoricoxib y diclofenaco.

Resultados de Seguridad Hepática del Programa MEDAL:

Etoricoxib estuvo asociado con un índice menor de manera estadísticamente significativa de discontinuaciones debido a eventos adversos hepáticos que con diclofenaco. En el Programa MEDAL acumulado, 0.3% de los pacientes en etoricoxib y 2.7% de los pacientes en diclofenaco fueron retirados debido a eventos adversos hepáticos. El índice por cien pacientes-año fue 0.22 en etoricoxib y 1.84 para diclofenaco (el valor-p fue < 0.001 para etoricoxib vs. diclofenaco). Sin embargo, la mayoría de los eventos adversos hepáticos en el Programa MEDAL no fueron serios.

Datos de Seguridad Cardiovascular Trombótica Adicionales

En estudios clínicos excluyendo los Estudios del Programa MEDAL, aproximadamente 3,100 pacientes fueron tratados con etoricoxib ≥ 60 mg al día por 12 semanas o más. No hubo ninguna diferencia perceptible en el índice de eventos cardiovasculares trombóticos serios confirmados entre pacientes que recibían etoricoxib ≥ 60 mg, placebo, o AINEs diferentes de naproxeno. Sin embargo, el índice de estos eventos fue mayor en pacientes que recibieron etoricoxib en comparación con aquellos que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs inhibidores de COX-1 e inhibidores selectivos de COX-2 puede ser de importancia clínica en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos. Los inhibidores selectivos de COX-2

reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por lo tanto posiblemente endotelial) sin afectar el tromboxano plaquetario. La relevancia clínica de estas observaciones no ha sido establecida.

Datos de Seguridad Gastrointestinal Adicionales

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

Estudio de la Función Renal en Adultos Mayores

Un estudio de grupos paralelos, controlado por placebo, en doble ciego, randomizado evaluó los efectos de 15 días de tratamiento de etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg dos veces al día), naproxeno (500 mg dos veces al día) y placebo en la excreción de sodio en la orina, presión arterial, y otros parámetros de la función renal en individuos de 60 a 85 años de edad en una dieta de sodio de 200-mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción de sodio en la orina durante las 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento relativo a placebo con respecto a las presiones arteriales sistólicas; sin embargo, etoricoxib estuvo asociado con un aumento estadísticamente significativo en el Día 14 cuando se comparó con celecoxib y naproxeno (cambio medio de la basal para presión arterial sistólica: etoricoxib 7.7 mmHg, celecoxib 2.4 mmHg, naproxeno 3.6 mmHg).

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Etoricoxib administrado por vía oral se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 100%. Después de la administración de las dosis de 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática de pico (media geométrica de C_{max} = 3.6 µg/mL) se observó aproximadamente en 1 hora (T_{max}) después de la administración a adultos en ayunas. El área bajo la curva de la media geométrica (AUC_{0-24hr}) fue de 37.8 µg·hr/mL. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

La administración de la dosis con alimentos (una comida con alto contenido de grasa) no tuvo efectos en el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. La velocidad de absorción fue afectada, resultando en una disminución de 36% en C_{max} y un aumento en T_{max} en 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En las pruebas clínicas, etoricoxib se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

Etoricoxib se enlaza aproximadamente en un 92% a la proteína plasmática humana sobre el rango de concentraciones de 0.05 a 5 µg/mL. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) fue aproximadamente de 120 l en humanos.

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

Biotransformación

Etoricoxib se metaboliza ampliamente con < 1% de una dosis recuperada en la orina como el fármaco original. La principal vía de metabolismo para formar el derivado 6'-hidroximetilo se cataliza mediante las enzimas CYP. CYP3A4 parece contribuir con el metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, pero sus roles cuantitativos *in vivo* no se han estudiado.

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

Eliminación

Después de la administración de una única dosis radiomarcada intravenosa de 25-mg de etoricoxib a individuos sanos, 70% de radioactividad se recuperó en la orina y 20% en las heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco inalterado.

La eliminación de etoricoxib se presenta casi exclusivamente a través del metabolismo seguido por la excreción renal. Las concentraciones de equilibrio dinámico de etoricoxib se lograron dentro de los siete días de administración una vez al día de 120 mg, con un índice de acumulación de aproximadamente 2, lo que corresponde a una vida media de aproximadamente 22 horas. La depuración plasmática después de una dosis intravenosa de 25-mg se estima que es de aproximadamente 50 mL/min.

Características en pacientes

Pacientes Adultos mayores: La farmacocinética en adultos mayores (65 años y mayores) es similar a la de los jóvenes.

Sexo: La farmacocinética de etoricoxib es similar entre hombres y mujeres.

Deterioro Hepático: Los pacientes con disfunción hepática leve (Puntaje Child-Pugh 5-6) que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día tuvieron un AUC media de aproximadamente 16% superior en comparación con los individuos sanos que recibieron el mismo régimen. Los pacientes con disfunción hepática moderada (Puntaje Child-Pugh 7-9) que recibieron 60 mg de etoricoxib **de manera interdiaria** tuvieron una AUC media similar a los individuos sanos que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado en esta población la administración de 30 mg de etoricoxib una vez al día. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática severa (Puntaje Child-Pugh ≥ 10). (Ver secciones 3.2 y 3.3).

Deterioro Renal: La farmacocinética de una única dosis de etoricoxib 120 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y pacientes con enfermedad renal de fase terminal en hemodiálisis no fue significativamente diferente de la de individuos sanos. La hemodiálisis contribuyó de manera poco significativa a la eliminación (depuración de diálisis aproximadamente 50 mL/min). (Ver secciones 3.3 y 3.4).

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

En un estudio farmacocinético (n=16) llevado a cabo en adolescentes (entre 12 y 17 años) la farmacocinética en adolescentes que pesan entre 40 y 60 kg que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día y los adolescentes > 60 kg a los que se les administró 90 mg de etoricoxib una vez al día fue similar a la farmacocinética en adultos a los que se les administró 90 mg de etoricoxib una vez al día. La seguridad y efectividad de etoricoxib en pacientes pediátricos no se ha establecido (ver sección 3.2).

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue carcinogénico en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de células foliculares tiroideas a > 2 veces la dosis humana diaria [90 mg] en base a la exposición sistémica cuando se dosificaron diariamente aproximadamente por dos años. Los adenomas hepatocelulares y de células foliculares tiroideas observados en ratas se consideran como una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con inducción de la enzima CYP. No se ha demostrado que etoricoxib causa inducción de la enzima CYP3A hepática en los 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 mayores que aquellas observadas en el hombre en la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a aquellas observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a altas exposiciones.

Etoricoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1.5 veces la dosis humana diaria [90 mg] en base a la exposición sistémica). En conejos, se observó un aumento relacionado con el tratamiento de malformaciones

cardiovasculares a niveles de exposición por debajo de la exposición clínica a la dosis humana diaria (90 mg). Sin embargo, no se observó ninguna malformación fetal externa o esquelética relacionada con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implante a exposiciones mayores que o iguales a 1.5 veces la exposición humana (ver secciones 3.3 y 3.6).

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas que dan de lactar a concentraciones aproximadamente dos veces mayores que aquellas en plasma. Hubo una disminución en el peso corporal de las crías después de la exposición de las crías a leche de madres a las que se administró etoricoxib durante la lactancia.

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato dibásico de calcio (anhidro)
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de Magnesio
Agua Purificada*
Cera carnauba
Opadry® II Verde 39K11520 (ARCOXIA® 60 mg)
Opadry® II Blanco 39K18305 (ARCOXIA® 90 mg)
Opadry® II Verde 39K11529 (ARCOXIA® 120 mg)

Los componentes individuales del Opadry® son: lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio E171, triacetina.

Los comprimidos recubiertos de 60 mg y 120 mg también contienen laca carmín índigo (E132) y óxido de hierro amarillo (E172).

* Se elimina durante el proceso.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

5.3 VIDA ÚTIL

No usar ARCOXIA después de la fecha de expira, la cual es declarada en el empaque. La fecha de expira se refiere al último día del mes.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de 30°C. Almacenar en el empaque original para proteger de la humedad.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

ARCOXIA® 60 mg Comprimidos Recubiertos: Caja conteniendo 14 comprimidos recubiertos en envase blíster de PVC/Aluminio/Nylon – Aluminio.

ARCOXIA® 90 mg Comprimidos Recubiertos: Caja conteniendo 14 comprimidos recubiertos en envase blíster de PVC/Aluminio/Nylon – Aluminio.

ARCOXIA® 120 mg Comprimidos Recubiertos: Caja conteniendo 7 comprimidos recubiertos en envase blíster de PVC/Aluminio/Nylon – Aluminio.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Ningún requerimiento especial.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

ORGANON BIOSCIENCES PERU S.R.L.
Teléfono: 080053000

FECHA DE REVISIÓN: 09/2022