

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

**ARCOXIA®**

**Etoricoxib 30 mg - 60 mg – 90 mg – 120 mg**

Comprimidos Recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 30 mg contiene: **Etoricoxib 30,00 mg**. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,00 mg; Celulosa microcristalina 37,00 mg; Croscarmelosa sódica 2,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Opadry II verde (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca índigo carmín, Oxido férrico amarillo) 4,00 mg; Cera carnauba 0,01 mg.

Cada comprimido recubierto de 60,00 mg contiene: **Etoricoxib 60,00 mg**. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 60,00 mg; Celulosa microcristalina 74,00 mg; Croscarmelosa sódica 4,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry II verde (39K11520) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca índigo carmín, Oxido férrico Amarillo) 8,00 mg; Cera carnauba 0,02 mg.

Cada comprimido recubierto de 90,00 mg contiene: **Etoricoxib 90,00 mg**. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 90,00 mg; Celulosa microcristalina 111,00 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Opadry II blanco (39K18305) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca índigo carmín, Oxido férrico Amarillo) 12,00 mg; Cera carnauba 0,03 mg.

Cada comprimido recubierto de 120,00 mg contiene: **Etoricoxib 120,00 mg**. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 120,00 mg; Celulosa microcristalina 148,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg; Opadry II verde (39K11529) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca índigo carmín, Oxido férrico amarillo) 16,00 mg; Cera carnauba 0,04 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

ARCOXIA (etoricoxib) es un miembro de una clase de medicaciones para la artritis/ analgesia, denominada Coxibs. ARCOXIA es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxygenasa-2 (COX-2).

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroides, coxibs, Código ATC: M01 AH05.

### INDICACIONES

ARCOXIA está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y los signos de inflamación asociados con la 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 a cirugía odontológica.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones especiales de uso).

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

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

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Eficacia

En pacientes con osteoartritis (OA), etoricoxib 60 mg una vez al día logró mejorías importantes en el dolor y en la percepción del estado de enfermedad por el paciente. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. Estudios con etoricoxib 30 mg una vez al día, demostraron una eficacia superior a placebo durante las 12 semanas de tratamiento (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg demostró una mejoría significativa respecto a la dosis de 30 mg en los 3 objetivos primarios del estudio tras 6 semanas de tratamiento. No se ha estudiado la dosis de 30 mg en osteoartritis de la mano.

En pacientes con artritis reumatoidea (AR), tanto la administración de etoricoxib 60 mg como 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas. En un estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, tanto etoricoxib 60 mg una vez al día como etoricoxib 90 mg una vez al día, fueron más eficaces que el placebo. La dosis de 90 mg fue superior a la dosis de 60 mg en la Evaluación Global del Paciente para el Dolor (escala analógica visual de 0-100 mm), con una mejoría promedio de -2,71 mm (IC al 95%: - 4,98 mm; - 0,45 mm).

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

En pacientes con espondilitis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día dio lugar a la mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la funcionalidad de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib al segundo día después de iniciar el tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas. En un segundo estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron una eficacia similar en comparación con naproxeno 1.000 mg al día. Entre los pacientes que respondieron de forma insuficiente a 60 mg al día durante 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg al día mejoró la puntuación de la intensidad del dolor espinal (escala analógica visual de 0-100 mm) en comparación con continuar con 60 mg al día, con una mejoría promedio de - 2,70 mm (IC al 95%: - 4,88 mm; - 0,52 mm).

En un ensayo clínico que evaluaba el dolor odontológico post-operatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día durante un periodo de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor basal moderado, etoricoxib 90 mg demostró un efecto analgésico similar al de ibuprofeno 600 mg (16,11 frente a 16,39; P=0,722), y superior al de paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) y placebo (6,84; P<0,001) medido como el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate dentro de las primeras 24 horas de la dosificación fue del 40,8% para etoricoxib 90 mg, 25,5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas, y del 46,7% para paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas comparado con un 76,2% para placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de acción (alivio del dolor apreciable) de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos después de la administración de la dosis.

## Seguridad

### Programa multinacional con etoricoxib y diclofenac en la artritis a largo plazo (*Multinacional Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term, MEDAL*)

El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, de los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, el estudio MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL fue un estudio cuyos objetivos primarios fueron CV, en 17804 pacientes con osteoartritis y 5700 pacientes con artritis reumatoidea tratados con etoricoxib 60 (osteoartritis) o 90 mg (osteoartritis y artritis reumatoidea) o diclofenac 150 mg al día durante un periodo medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, sólo se registraron las reacciones adversas graves y los abandonos debidos a cualquier tipo de evento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib frente a diclofenac. El estudio EDGE incluyó a 7111 pacientes con osteoartritis tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la osteoartritis) o diclofenac 150 mg al día durante un periodo medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4086 pacientes con artritis reumatoidea tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenac 150 mg al día durante un periodo medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL, 34701 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea fueron tratados durante un periodo medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De éstos, aproximadamente 12800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este programa presentaban un amplio rango de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal basales.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, bypass coronario o intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de aspirina a dosis bajas.

**Seguridad global:**

No hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenac en la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos. Las reacciones adversas cardio-renales se observaron con mayor frecuencia con etoricoxib que con diclofenac, y este efecto fue dosis dependiente (ver resultados específicos más adelante). Las reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas se observaron con una frecuencia significativamente mayor con diclofenac que con etoricoxib. La incidencia de experiencias adversas en EDGE y EDGE II y de experiencias adversas consideradas graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenac.

**Resultados de seguridad cardiovasculares:**

La tasa de reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmadas (eventos cardíacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos), fue comparable entre etoricoxib y diclofenac y los datos se resumen en la tabla siguiente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de eventos trombóticos entre etoricoxib y diclofenac en todos los subgrupos analizados, incluyendo categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos separadamente, los riesgos relativos de las reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmadas fueron similares con etoricoxib 60 mg o 90 mg, comparados con diclofenac 150 mg.

<b>Tabla 2: Tasas de eventos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)</b>			
	<b>Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Pacientes-Año</b>	<b>Diclofenac (N=16.483) 24.766 Pacientes-Año</b>	<b>Comparación entre tratamientos</b>
	<b>Tasa† (IC al 95%)</b>	<b>Tasa† (IC al 95%)</b>	<b>Riesgo Relativo (IC al 95%)</b>
<b>Reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmados</b>			
Por protocolo	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intención de tratar	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
<b>Eventos cardíacos confirmados</b>			
Por protocolo	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intención de tratar	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
<b>Eventos cerebrovasculares confirmados</b>			
Por protocolo	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intención de tratar	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
<b>Eventos vasculares periféricos confirmados</b>			
Por protocolo	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intención de tratar	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
† Eventos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza.			

N= número total de pacientes incluidos en la población por protocolo.

Por protocolo: todos los eventos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días tras su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron <75% de la medicación de estudio o que tomaron AINEs diferentes a los del estudio >10% del tiempo).

Intención de tratar: todos los eventos confirmados hasta el final del estudio (incluyendo a pacientes potencialmente expuestos a intervenciones que no son del estudio tras la interrupción del medicamento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17412 con etoricoxib y 17289 con diclofenac.

La mortalidad CV, así como la mortalidad total, fueron similares entre los grupos de tratamiento de etoricoxib y diclofenac.

#### Eventos cardio-renales:

Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en el estudio MEDAL, presentaban antecedentes de hipertensión en el momento basal. En el estudio, la incidencia de abandonos por reacciones adversas relacionadas con la hipertensión fue estadística y significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenac. La incidencia de reacciones adversas de insuficiencia cardiaca congestiva (abandonos y eventos graves) se produjo en tasas similares con etoricoxib 60 mg comparado con diclofenac 150 mg, pero fue mayor para etoricoxib 90 mg comparado con diclofenac 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg frente a diclofenac 150 mg en la cohorte de osteoartritis del MEDAL). La incidencia de reacciones adversas confirmadas de insuficiencia cardiaca congestiva (eventos que fueron graves y que requirieron hospitalización o acudir al servicio de urgencias) no fue significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenac 150 mg, y este efecto fue dosis dependiente. La incidencia de abandonos por reacciones adversas relacionadas con edema fue mayor con etoricoxib que con diclofenac 150 mg y este efecto fue dosis dependiente (estadísticamente significativo para etoricoxib 90 mg, pero no para etoricoxib 60 mg).

Los resultados cardio-renales para EDGE y EDGE II fueron consistentes con los descritos para el estudio MEDAL.

En los estudios individuales del programa MEDAL, para etoricoxib (60 mg o 90 mg), la incidencia absoluta de abandonos en cada grupo de tratamiento fue de hasta el 2,6% para hipertensión, de hasta el 1,9% para edema y de hasta el 1,1% para insuficiencia cardiaca congestiva, con tasas superiores de abandono observadas con etoricoxib 90 mg que con etoricoxib 60 mg.

#### Resultados de tolerabilidad gastrointestinal del programa MEDAL:

En cada uno de los tres estudios que componen el programa MEDAL, se observó una tasa significativamente menor de abandonos del tratamiento por reacciones adversas clínicas gastrointestinales (p. ej., dispepsia, dolor abdominal, úlcera), con etoricoxib comparado con diclofenac. Las tasas de abandonos por reacciones adversas clínicas gastrointestinales, por 100 pacientes-año, durante el periodo entero del estudio fueron las siguientes: 3,23 con etoricoxib y 4,96 con diclofenac en el estudio MEDAL; 9,12 con etoricoxib y 12,28 con diclofenac en el estudio EDGE; y 3,71 con etoricoxib y 4,81 con diclofenac en el estudio EDGE II.

Resultados de seguridad gastrointestinal del programa MEDAL:

Los eventos totales del tracto gastrointestinal superior se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de eventos totales del tracto gastrointestinal superior considerados como complicados incluyó perforaciones, obstrucciones y hemorragias complicadas; el subgrupo de eventos del tracto gastrointestinal superior considerados como no complicados incluyó hemorragias y úlceras no complicadas. Se observó una tasa significativamente menor de eventos totales del tracto gastrointestinal superior con etoricoxib comparado con diclofenac. No hubo diferencias significativas en la tasa de eventos complicados entre etoricoxib y diclofenac. Para el subgrupo de eventos hemorrágicos del tracto gastrointestinal superior (complicados y no complicados combinados), no hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenac. El beneficio para el tracto gastrointestinal superior de etoricoxib comparado con diclofenac no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban en forma concomitante dosis bajas de aspirina (aproximadamente el 33% de los pacientes).

Las tasas por 100 pacientes-año de eventos clínicos confirmados del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras y hemorragias (PUHs)), complicados y no complicados, fueron de 0,67 (IC al 95%: 0,57; 0,77) con etoricoxib y 0,97 (IC al 95%: 0,85; 1,10) con diclofenac, lo que origina un riesgo relativo de 0,69 (IC al 95%: 0,57; 0,83).

Se evaluó la tasa de eventos confirmados del tracto gastrointestinal superior en pacientes de edad avanzada, observándose la mayor reducción en los pacientes  $\geq 75$  años de edad (1,35 [IC al 95%: 0,94; 1,87] frente a 2,78 [IC al 95%: 2,14; 3,56] eventos por 100 pacientes-año con etoricoxib y diclofenac, respectivamente).

Las tasas de eventos clínicos confirmados del tracto gastrointestinal inferior (perforación del intestino delgado o grueso, obstrucción o hemorragia (POHs)) no fueron significativamente diferentes entre etoricoxib y diclofenac.

Resultados de seguridad hepáticos del programa MEDAL:

Etoricoxib se asoció a una tasa menor, de manera estadísticamente significativa, de abandonos por reacciones adversas hepáticas que diclofenac. En el programa MEDAL agrupado, el 0,3% de los pacientes en tratamiento con etoricoxib y el 2,7% de los pacientes en tratamiento con diclofenac, abandonaron debido a las reacciones adversas hepáticas. La tasa por 100 pacientes-año fue de 0,22 para etoricoxib y de 1,84 para diclofenac ( $p < 0,001$  para etoricoxib frente a diclofenac). No obstante, la mayoría de las reacciones adversas hepáticas en el programa MEDAL no fueron graves.

#### Datos adicionales de seguridad cardiovascular trombótica

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

### Datos adicionales de seguridad gastrointestinal

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

### Estudio de la función renal en personas de edad avanzada

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial, y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años de edad con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento en relación a placebo en las presiones arteriales sistólicas; sin embargo, etoricoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el Día 14 cuando se comparó con celecoxib y naproxeno (cambio medio desde el valor basal de la presión arterial sistólica: etoricoxib 7,7 mg Hg, celecoxib 2,4 mg Hg, naproxeno 3,6 mg Hg).

### **Propiedades farmacocinéticas:**

#### Absorción

Administrado por vía oral, etoricoxib tiene una absorción adecuada. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica  $C_{m\acute{a}x}$  = 3,6 µg/ml) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas ( $T_{m\acute{a}x}$ ). La media geométrica del área bajo la curva (ABC<sub>0-24h</sub>) fue de 37,8 µg·hr/ml. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

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

#### Distribución

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

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

#### Metabolismo o Biotransformación

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que <1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

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

### Eliminación

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

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

### *Características en los pacientes*

*Pacientes de edad avanzada:* la farmacocinética en personas de edad avanzada (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

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

*Insuficiencia hepática:* los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib, presentaron un ABC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib **cada dos días** tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado etoricoxib 30 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación =10 en la clasificación de Child-Pugh) (ver Posología y forma de administración; Contraindicaciones).

*Insuficiencia renal:* la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (clearance con diálisis aproximadamente 50 ml/min) (ver secciones Contraindicaciones; Advertencias y precauciones especiales de uso).

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

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad**



En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

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

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana (ver Contraindicaciones; Fertilidad, embarazo y lactancia).

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

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### Posología

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y con la duración de la exposición, debe emplearse durante el menor tiempo posible y con la dosis diaria efectiva mínima. Debe re-evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones especiales de uso; Reacciones adversas; Propiedades farmacodinámicas)

### *Osteoartritis*

La dosis recomendada es de 30 mg una vez por día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de los síntomas, un incremento de la dosis a 60 mg una vez al día puede incrementar la eficacia. En ausencia de un incremento en el beneficio terapéutico, otra terapia alternativa debe ser considerada.

### *Artritis reumatoidea*

La dosis recomendada es de 60 mg una vez por día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

### *Espondilitis anquilosante*

La dosis recomendada es de 60 mg una vez por día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

### *Situaciones de dolor agudo*

En las situaciones de dolor agudo, etoricoxib sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

### *Artritis gotosa aguda*

La dosis recomendada es de 120 mg una vez por día. En ensayos clínicos para artritis gotosa aguda, etoricoxib se administró durante 8 días.

### *Dolor post-operatorio a la cirugía odontológica*

La dosis recomendada es de 90 mg una vez por día, limitado a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden requerir analgesia post-operatoria adicional a ARCOXIA durante el periodo de tres días de tratamiento.

Las dosis superiores a las recomendadas para cada indicación o bien no demostraron eficacia adicional o no se estudiaron. Por lo tanto:

La dosis para osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios.

La dosis para artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para gota aguda no debe exceder los 120 mg diarios, limitados a un máximo de 8 días de tratamiento.

La dosis para dolor agudo post-operatorio de cirugía odontológica no debe exceder los 90 mg diarios, limitados a un máximo de 3 días.

### Poblaciones especiales

#### *Edad avanzada*

No es necesario realizar ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada. Así como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

A pesar de las indicaciones, en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez por día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), a pesar de las indicaciones, no debe excederse la dosis recomendada de 30 mg una vez al día.

La experiencia clínica resulta limitada, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en quienes se aconseja actuar con precaución. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh  $\geq 10$ ), por lo tanto, su uso está contraindicado en tales pacientes (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones especiales de uso; Propiedades farmacocinéticas).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Para pacientes con un clearance de creatinina  $\geq 30$  ml/min no resultó necesario realizar ajustes en la dosis (ver Propiedades farmacocinéticas). Está contraindicado el uso de etoricoxib en pacientes con un clearance de creatinina  $< 30$  ml/min (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones especiales de uso).

#### *Uso Pediátrico*

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes de menos de 16 años de edad (ver Contraindicaciones).

#### Forma de administración

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

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a etoricoxib o a cualquiera de los excipientes del producto enumerados en la sección de la fórmula
- Úlcera péptica activa o hemorragias gastrointestinales (GI)
- Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico luego de la administración de ácido acetilsalicílico o de otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) incluyendo inhibidores de la COX-2 (Ciclooxigenasa 2)
- Embarazo y lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia; Datos preclínicos sobre seguridad)
- Disfunción hepática severa (albúmina sérica  $< 25$  g/l ó puntuación de Child-Pugh  $\geq 10$ )
- Clearance de creatinina estimado  $< 30$  ml/min
- Niños y adolescentes menores a 16 años de edad
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (NYHA II-IV)
- Pacientes con hipertensión, cuya presión arterial se haya persistentemente por encima de los 140/90 mm Hg y no haya sido adecuadamente controlada.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

#### *Efectos gastrointestinales*

En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido casos de complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)), algunos de los cuales resultaron fatales.

Se aconseja precaución con el tratamiento de pacientes que se encuentren en riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; con los de edad avanzada, pacientes que estén utilizando otros AINEs o ácido acetilsalicílico concomitantemente o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceraciones o hemorragia GI.

Existe un riesgo incrementado de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib es tomado concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aún a dosis bajas). No se ha demostrado diferencia significativa en la

seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico en estudios clínicos a largo plazo (ver Propiedades farmacodinámicas).

#### *Efectos cardiovasculares*

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociados con un riesgo de eventos tromboticos (especialmente Infarto de Miocardio (IAM) y Accidente Cerebrovascular (ACV)), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse según la dosis y la duración de la exposición, deben emplearse durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria posible. Debe re-evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver Posología y forma de administración; Contraindicaciones; Reacciones adversas; Propiedades farmacodinámicas).

Los pacientes con factores de riesgo significativos para sufrir eventos cardiovasculares (ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una evaluación cuidadosa (ver Propiedades farmacodinámicas).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no constituyen un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarios (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción; Propiedades farmacodinámicas).

#### *Efectos renales*

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede provocar una reducción en la formación de prostaglandina y, en forma secundaria, en el flujo sanguíneo renal y en consecuencia un deterioro de la función renal. Los pacientes con un alto riesgo de presentar tal respuesta son aquéllos con una función renal preexistente significativamente deteriorada, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. En tales pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

#### *Retención de líquidos, edema e hipertensión*

Tal como sucede con las demás drogas conocidas por inhibir la síntesis de prostaglandinas, se observó retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes que recibieron etoricoxib. Todas las drogas antiinflamatorias no esteroides (AINEs), incluyendo el etoricoxib, pueden estar asociadas con la aparición de insuficiencias cardíacas congestivas nuevas o recurrentes. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis, ver Propiedades farmacodinámicas. Se debe actuar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente causado por cualquier otro motivo. Si existen pruebas clínicas de deterioro de la condición en este tipo de pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, las cuales incluirán la discontinuación de etoricoxib.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente a altas dosis. Por lo tanto, la hipertensión debe ser controlada antes del tratamiento con etoricoxib (ver Contraindicaciones) y debe prestarse especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. La presión sanguínea debe ser

monitoreada durante dos semanas luego del inicio del tratamiento, y posteriormente, de forma periódica. Si la presión arterial se eleva significativamente, debe considerarse un tratamiento alternativo.

#### *Efectos hepáticos*

Se informaron elevaciones del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios.

Todo paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya detectado un análisis anómalo de la función hepática, debe ser monitoreado. Si se producen signos de insuficiencia hepática o si se detectan análisis anómalos de la función hepática en forma persistente (tres veces el límite superior normal), etoricoxib debe ser discontinuado.

#### *Generalidades*

Si durante el tratamiento, el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descrita anteriormente, deben tomarse las medidas apropiadas y considerarse la suspensión del tratamiento con etoricoxib. Se debe mantener una supervisión médica apropiada al utilizar etoricoxib en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática, o cardíaca.

Se debe actuar con precaución al iniciar un tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento con etoricoxib.

Se han reportado muy raramente casos de reacciones cutáneas severas, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización (ver Reacciones adversas). Los pacientes parecen estar ante mayor riesgo de padecer estas reacciones en las etapas iniciales de las terapias, ocurriendo el inicio de estas reacciones en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad serias (como anafilaxia y angioedema) en pacientes en tratamiento con etoricoxib (ver Reacciones adversas). Se ha asociado el incremento del riesgo de reacciones en piel con algunos inhibidores selectivos de la COX-2, en pacientes con antecedentes de alergias a otras drogas. Debe discontinuarse el etoricoxib ante la aparición inicial de rash, lesiones en las mucosas o ante cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Debe tenerse precaución cuando se administra etoricoxib concomitantemente con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

El uso de etoricoxib, al igual que cualquier otro producto farmacéutico que inhiba la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, no está recomendado en mujeres con intención de concebir (ver Fertilidad, embarazo y lactancia; Propiedades farmacodinámicas; Datos preclínicos de seguridad).

Los comprimidos de ARCOXIA contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicación.

## **Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**

### *Interacciones farmacodinámicas*

*Anticoagulantes orales:* En sujetos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de etoricoxib 120 mg diarios estuvo asociada con un incremento aproximado de 13% en el Rango Normalizado Internacional (RIN) del tiempo de protrombina. Por lo tanto, se debe monitorear muy estrechamente a aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales en cuanto a su RIN del tiempo de protrombina, particularmente durante los primeros días de iniciado el tratamiento con etoricoxib, o cuando se realice un cambio en la dosis de etoricoxib (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

*Diuréticos, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA:* Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o de un antagonista de la angiotensina II con agentes que inhiben las ciclooxigenasas puede provocar un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posibles fallas renales agudas, lo cual generalmente resulta reversible. Se deben considerar tales interacciones en pacientes que reciban etoricoxib en forma concomitante con inhibidores de la ECA o con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe realizar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante, y posteriormente en forma periódica.

*Ácido acetilsalicílico:* En un estudio realizado en sujetos sanos en estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez por día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiagregante del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez por día). Etoricoxib puede ser utilizado en forma concomitante con el ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas como profilaxis cardiovascular (ácido acetilsalicílico a dosis bajas). Sin embargo, la administración concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis bajas con etoricoxib puede resultar en un aumento de la tasa de ulceración gastrointestinal, o en otras complicaciones, respecto al uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib y dosis de ácido acetilsalicílico por encima de las administradas como profilaxis cardiovascular, o con otros AINEs (ver Propiedades farmacodinámicas; Advertencias y precauciones especiales de uso).

*Ciclosporina y tacrólimo:* Si bien esta interacción no se estudió con etoricoxib, la coadministración de ciclosporina o tacrólimo con cualquier AINE puede incrementar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o del tacrólimo. Cuando se utilicen en combinación etoricoxib y cualquiera de dichas drogas debe monitorearse la función renal.

### *Interacciones farmacocinéticas*

#### *Efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otras drogas*

*Litio:* Los AINEs disminuyen la secreción renal de litio y, por lo tanto, incrementan los niveles plasmáticos de dicha droga. De ser necesario, monitorear estrechamente el nivel de litio en sangre, ajustar la dosis de litio mientras se administre la combinación y cuando se retire el AINE.

*Metotrexato:* Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90, o 120 mg administrados una vez por día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez por semana para la artritis reumatoidea. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el clearance renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo ningún efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg incrementó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el clearance renal de metotrexato en un 13%. Cuando se administren etoricoxib y metotrexato en forma concomitante, se recomienda realizar un adecuado monitoreo en busca de toxicidad relacionada con metotrexato.

*Anticonceptivos orales:* La administración de etoricoxib 60 mg con un anticonceptivo oral conteniendo 35 µg de etinil estradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona, durante 21 días incrementó el  $ABC_{0-24\text{ hs}}$  del estado estacionario EE en un 37 %. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, ya sea en forma concomitante o con una separación de 12 horas, incrementó entre 50 y 60 % el  $ABC_{0-24\text{ hs}}$  en estado estacionario del EE. El incremento en la concentración de EE se debe tener en cuenta al seleccionar cualquier anticonceptivo oral para utilizar junto con etoricoxib. Un aumento en la exposición a EE puede aumentar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

*Terapia de reemplazo hormonal:* La administración de etoricoxib 120 mg con terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos conjugados (PREMARIN® 0,625 mg) durante 28 días, incrementó el  $ABC_{0-24\text{ hs}}$  del estado estacionario medio de la estrona (41 %), equilina (76 %), y el 17-β-estradiol (22 %) no conjugados. El efecto de la posología crónica recomendada de etoricoxib (30, 60 y 90 mg) no fue estudiado. Los efectos de etoricoxib 120 mg en la exposición ( $ABC_{0-24\text{ hs}}$ ) a los componentes estrogénicos de PREMARIN, fue menor a la mitad del observado cuando PREMARIN fue administrado solo y la dosis se incrementó de 0,625 a 1,25 mg. La relevancia clínica de estos incrementos es desconocida, y no fueron estudiadas dosis más elevadas de estrógenos conjugados en combinación con etoricoxib. Estos incrementos en las concentraciones estrogénicas deben considerarse al seleccionar la terapia de reemplazo hormonal post-menopáusica a utilizar con etoricoxib, ya que el incremento a la exposición ante estrógenos puede también incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas a la terapia de reemplazo hormonal.

*Prednisona/prednisolona:* En estudios de interacción medicamentosa, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

*Digoxina:* Etoricoxib 120 mg administrado una vez por día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el  $ABC_{0-24\text{ hs}}$  plasmático en estado estacionario, ni la eliminación renal de digoxina. Se observó un incremento en la  $C_{\text{máx}}$  de digoxina (aproximadamente de 33%). Tal aumento no resulta generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se debe monitorear a los pacientes de alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina cuando etoricoxib y digoxina se administren en forma concomitante.

#### *Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las sulfotransferasas*

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente de SULT1E1, y demostró incrementar las concentraciones séricas de etinilestradiol. Si bien el conocimiento actual sobre los múltiples efectos de las sulfotransferasas es limitado, y aunque se están investigando las consecuencias clínicas para varias drogas, puede resultar prudente actuar con cuidado al administrar etoricoxib en forma concurrente con otras drogas metabolizadas primariamente por las sulfotransferasas humanas (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

#### *Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP*

En base a los estudios *in vitro*, no se prevé que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ni 3A4. En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad de CYP3A4 hepática evaluada por la prueba de aliento de eritromicina.

#### *Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de etoricoxib*

La vía principal del metabolismo de etoricoxib depende de las enzimas CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, si bien sus contribuciones cuantitativas no se han estudiado *in vivo*.

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

*Voriconazol y Miconazol*: La coadministración de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

*Rifampicina*: La coadministración de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP, produjo una disminución de 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Tal interacción puede resultar en la recurrencia de los síntomas cuando se coadministre etoricoxib con rifampicina. Si bien esta información puede sugerir un incremento en la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las enumeradas para cada indicación en combinación con rifampicina y, por lo tanto, no se recomiendan (ver Posología y forma de administración).

*Antiácidos*: Los antiácidos no afectan la farmacocinética de etoricoxib en un nivel clínicamente significativo.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad en la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconocen los riesgos potenciales en humanos en el embarazo. Etoricoxib, como cualquier otra droga que inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en embarazo (ver Contraindicaciones). Si una mujer quedara embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de etoricoxib.

#### *Lactancia*

Se desconoce si etoricoxib es excretado en leche materna. Etoricoxib es excretado en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que utilicen etoricoxib no deben amamantar a sus bebés (ver Contraindicaciones; Datos preclínicos sobre seguridad).

#### *Fertilidad*



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

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias**

Los pacientes que experimenten mareos, vértigo, o somnolencia mientras reciban etoricoxib no deben conducir ni operar maquinarias.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

En ensayos clínicos, etoricoxib fue evaluado en cuanto a su seguridad en 9295 personas, entre las incluyendo 6757 pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante (se trataron aproximadamente 600 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de efectos indeseables fue similar en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea tratados con etoricoxib durante un año o más.

En un estudio clínico en pacientes con artritis gotosa aguda, los pacientes fueron tratados con etoricoxib 120 mg 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 osteoartritis, artritis reumatoidea y lumbalgia crónica.

En el conjunto de datos obtenidos del programa de seguridad cardiovascular de tres estudios controlados con comparador activo, 17412 pacientes fueron tratados por osteoartritis o artritis reumatoidea con etoricoxib (60 mg o 90 mg) por un período medio de aproximadamente 18 meses. Los datos de seguridad y los detalles de este programa se presentan en Propiedades farmacodinámicas.

En estudios clínicos en dolor odontológico agudo post-operatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de reacciones adversas en estos estudios fue generalmente similar al comunicado en los estudios combinados de osteoartritis, artritis reumatoidea y lumbalgia crónica.

#### *Tabla de reacciones adversas*

En estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia superior a placebo en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante tratados con etoricoxib 30mg, 60 mg o 90 mg, hasta la dosis recomendada, durante un máximo de 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia post-comercialización (ver Tabla 1):

**Tabla 1:**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de la frecuencia*</b>
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	osteítis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección de vías respiratorias	Poco frecuentes

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de la frecuencia*</b>
	superiores, infección del tracto urinario	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	anemia (principalmente asociada a hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	hipersensibilidad <sup>‡</sup> <sup>§</sup>	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock <sup>‡</sup>	Raras
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
	confusión <sup>‡</sup> , nerviosismo <sup>‡</sup>	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	mareos, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares</b>	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	tinnitus, vértigo	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardiacos</b>	palpitaciones, arritmia <sup>‡</sup>	Frecuentes
	fibrilación atrial, taquicardia <sup>‡</sup> , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho <sup>‡</sup> , infarto de miocardio <sup>§</sup>	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	hipertensión	Frecuentes
	rubor, accidente cerebrovascular <sup>§</sup> , ataque isquémico transitorio, crisis hipertensiva <sup>‡</sup> , vasculitis <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	broncoespasmo <sup>‡</sup>	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	dolor abdominal	Muy frecuentes
	constipación, flatulencia, gastritis, pirosis/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera oral	Frecuentes

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de la frecuencia*</b>
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepato biliares</b>	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis†	Raras
	insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras†
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, rash, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson‡, necrosis epidérmica tóxica‡, exantema fijo medicamentoso‡	Raras†
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	calambre/espasmos muscular, rigidez/dolor musculoesquelético	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal‡ (ver Advertencias y precauciones especiales de uso)	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal	Frecuentes
	dolor de pecho	Poco frecuentes
<b>Pruebas de laboratorio</b>	nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperkalemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

\* Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes (=1/10), Frecuentes (=1/100 a <1/10), Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100), Raras (=1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia post-comercialización. 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 "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 eventos dado el número de pacientes tratados con ARCOXIA en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15470).

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
<p><sup>§</sup> Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".</p> <p><sup>§</sup> 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 eventos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio y accidentes cardiovasculares. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos eventos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).</p>		

Las reacciones adversas serias que se enumeran a continuación se informaron asociadas al uso de AINEs y no se pueden descartar para etoricoxib: nefrotoxicidad incluida nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no mostró efectos de toxicidad significativos. Hubo reportes de sobredosificación aguda con etoricoxib, aunque no se informaron experiencias adversas en la mayoría de los casos. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad del etoricoxib (Ej. eventos gastrointestinales, eventos cardio-renales).

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte habituales, como por ejemplo, extraer el material no absorbido del tracto gastrointestinal, hacer monitoreo clínico, e instituir tratamientos de soporte, de ser necesarios.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis y se desconoce si es dializable por diálisis peritoneal.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente menor 30°C.

### **PRESENTACIONES**

ARCOXIA 60 mg: envases conteniendo 28 comprimidos

ARCOXIA 90 mg: envases conteniendo 14 y 28 comprimidos

ARCOXIA 120 mg: envases conteniendo 7 comprimidos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.649

Fabricado por: **Frosst Ibérica S.A.**, Vía Complutense 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid – España

INDUSTRIA ESPAÑOLA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT: Dic/2017

MK0663-ARG-2017-015885

UK 29136 – Jul 2016