

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

ARCOXIA 60 mg comprimidos recubiertos con película  
ARCOXIA 90 mg comprimidos recubiertos con película  
ARCOXIA 120 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Comprimido recubierto con película.

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

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

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente (véase 4.3, 4.4).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

#### *Artrosis*

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

#### *Artritis reumatoide*

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

### *Artritis gotosa aguda*

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

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

La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para artritis reumatoide no debe superar los 90 mg al día.

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

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse el tiempo más corto posible y la dosis diaria eficaz más baja. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (véase 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

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

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

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

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

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

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

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

Embarazo y lactancia (véase 4.6 y 5.3).

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

Aclaramiento de creatinina renal estimado  $< 30$  ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad intestinal inflamatoria.

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial no haya sido controlada adecuadamente.

Cardiopatía isquémica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### *Efectos gastrointestinales*

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

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

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico frente a AINEs + ácido acetil salicílico (véase 5.1).

##### *Efectos cardiovasculares*

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse el tiempo más corto posible y la dosis diaria eficaz más baja. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (véase 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo significativos de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo) o insuficiencia arterial periférica sólo serán tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración (véase 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios. (Véase anteriormente, 4.5 y 5.1).

##### *Efectos renales*

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

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

Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión severa más frecuentemente que algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

### *Efectos hepáticos*

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

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

### *General*

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

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

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

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

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

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

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

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### *Interacciones farmacodinámicas*

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

*Diuréticos e inhibidores de la ECA:* los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA.

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

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

### *Interacciones farmacocinéticas*

#### *El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos*

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

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

*Anticonceptivos orales:* la administración de etoricoxib 120 mg con un anticonceptivo oral que contenga 35 µg etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días, concomitantemente o separados por 12 horas, aumentó el ABC<sub>0-24h</sub> del estado de equilibrio del EE del 50 al 60%; sin embargo, las concentraciones de noretisterona generalmente no

aumentaron a un nivel clínicamente importante. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

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

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

#### *Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas*

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

#### *Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP*

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

#### *Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib*

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

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

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

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

## **4.6 Embarazo y lactancia**

## *Embarazo*

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

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

## *Lactancia*

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

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

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

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

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

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

#### ***Infecciones e infestaciones:***

*Poco frecuentes:* gastroenteritis, resfriado, infección urinaria.

#### ***Trastornos del sistema inmune:***

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

#### ***Trastornos del metabolismo y nutrición:***

*Frecuentes:* edema/retención de líquidos.

*Poco frecuentes:* aumento o descenso del apetito, ganancia de peso.

***Trastornos psiquiátricos:***

*Poco frecuentes:* ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.

***Trastornos del sistema nervioso:***

*Frecuentes:* mareos, cefalea.

*Poco frecuentes:* disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia.

***Trastornos oculares:***

*Poco frecuentes:* visión borrosa.

***Trastornos del oído y del laberinto:***

*Poco frecuentes:* tinnitus.

***Trastornos cardíacos:***

*Poco frecuentes:* insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos del ECG.

*Muy raras:* infarto de miocardio.

***Trastornos vasculares:***

*Frecuentes:* hipertensión.

*Poco frecuentes:* rubefacción.

*Muy raras:* accidente cerebrovascular.

***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:***

*Poco frecuentes:* tos, disnea, epistaxis.

***Trastornos gastrointestinales:***

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

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

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

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:***

*Poco frecuentes:* equimosis, edema facial, prurito, erupción.

*Muy raras:* urticaria.

***Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:***

*Poco frecuentes:* calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética.

***Trastornos renales y urinarios:***

*Poco frecuentes:* proteinuria.

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

***Trastornos generales y en el lugar de administración:***

*Frecuentes:* astenia/fatiga, síndrome seudogripal.

*Poco frecuentes:* dolor torácico.

***Investigaciones:***

*Frecuentes:* aumento de ALT, aumento de AST.

*Poco frecuentes:* aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa, descenso del hematocrito, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia,

disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, aumento de la creatinina sérica, aumento del ácido úrico.

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

#### **4.9 Sobredosis**

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

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa.

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

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

Código ATC: M01 AH05

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

A lo largo de estudios clínicos de farmacología, 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.

Se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib  $\geq 60$  mg al día durante 12 semanas o más. No hubo ninguna diferencia discernible en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves entre los pacientes tratados con etoricoxib  $\geq 60$  mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los

pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### *Absorción*

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

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

### *Distribución*

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

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

#### *Metabolismo*

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

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

#### *Eliminación*

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

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

#### *Características en los pacientes*

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

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

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

*Insuficiencia renal:* la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min). (Véase 4.3 y 4.4).

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

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

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo:* Fosfato de calcio hidrogenado (anhidro), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

*Recubrimiento del comprimido:* Cera de carnauba, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), triacetato de glicerol. Los comprimidos de 60 y 120 mg también contienen laca carmín índigo (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3 Periodo de validez**

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Frascos: Mantener el envase perfectamente cerrado.

Blisters: Conservar en el envase original.

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

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

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

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

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

**6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ARCOXIA 60 mg comprimidos recubiertos con película/comprimidos: 64.928  
ARCOXIA 90 mg comprimidos recubiertos con película/comprimidos: 64.929  
ARCOXIA 120 mg comprimidos recubiertos con película/comprimidos: 64.930

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

26 de julio de 2002

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**