



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12824-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012824-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012824-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARCOXIA / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETORICOXIB 30 mg – 60 mg – 90 mg – 120 mg, aprobada por Certificado N° 50.649.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARCOXIA / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETORICOXIB 30 mg – 60 mg – 90 mg – 120 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26230414-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26230575-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.649, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012824-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:04:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117554
Date: 2017.12.20 09:04:33 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO



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 indigo carmin, 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 indigo carmin, 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 indigo carmin, 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 indigo carmin, 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 ciclooxigenasa-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.

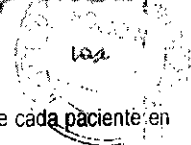
ARCOXIA está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica.

C Confidencial

IF-2017-2633044-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 1 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



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).

M

C Confidencial

IF-2017-16220/14-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 2 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



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

C Confidencial

IF-2017-26330-11-A
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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.

Tabla 2: Tasas de eventos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Pacientes-Año	Diclofenac (N=16.483) 24.766 Pacientes-Año	Comparación entre tratamientos
	Tasa ^a (IC al 95%)	Tasa ^a (IC al 95%)	Riesgo Relativo (IC al 95%)
Reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmados			
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)
Eventos cardíacos confirmados			
Por protocolo	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)

C Confidencial

IF-2017-06220-114-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



105

Intención de tratar	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Eventos cerebrovasculares confirmados			
Por protocolo	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intención de tratar	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Eventos vasculares periféricos confirmados			
Por protocolo	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intención de tratar	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
<p>† Eventos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza. N= número total de pacientes incluidos en la población por protocolo.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>			

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.

LM

C Confidencial

IF-2017-26220414-APN-DERM#ANMAT
 Cg. Director Técnico y Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 período 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 ≥ 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.

C Confidencial

IF-2017-00336414-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 ≥ 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 ≥ 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 3,5 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 $C_{max} = 3,6$ $\mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas (T_{max}). 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

C Confidencial

IF-2017-2622041-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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_{ds}) 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 radioactividad 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

C Confidencial

IF-2017-2623041-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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.

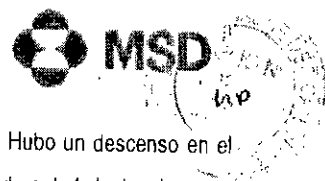
En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 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).

C Confidencial

IF-2017-8623041-APN-DERM#ANMAT
Co. Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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:

C Confidencial

IF-2017-2623041-APN-DERM#ANMA
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 ≥ 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 ≥ 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)

C Confidencial

IF-2017-26304-11-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



112

- 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.

A. VERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido casos de complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras, 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 trombóticos (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).

C Confidencial

IF-2017-06230-014-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



413

Los pacientes con factores de riesgo significativos para sufrir eventos cardiovasculares (ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo) 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 antiplaquetarias (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 aquellos 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.

C Confidencial

IF-2017-06830-01/APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 13 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



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 la α -galactosa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicación.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

C Confidencial

IF-2017-26230414 APN-DERM#ANMAT
Co. Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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

C Confidencial

IF-2017-2622043-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



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 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 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 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 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 medicamentosas, 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 hs.} plasmático en estado estacionario, ni la eliminación renal de digoxina. Se observó un incremento en la C_{max} 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 principalmente por las sulfotransferasas humanas (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

C Confidencial

IF-2017-06896-14-AN-PRN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 16 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



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

C Confidencial

IF-2017-26230-01-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 17 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



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 periodo 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):

C Confidencial

IF-2017-26230414-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 18 de 22

PROYECTO DE PROSPECTO



Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
<i>Infecciones e infestaciones</i>	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección de vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	anemia (principalmente asociada a hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	hipersensibilidad [†]	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock [†]	Raras
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones [†]	Poco frecuentes
	confusión [†] , nerviosismo [†]	Raras
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	mareos, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	tinnitus, vértigo	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>	palpitaciones, arritmias	Frecuentes
	fibrilación atrial, taquicardia [†] , insuficiencia cardíaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho [†] , infarto de miocardio [§]	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>	hipertensión	Frecuentes
	rubor, accidente cerebrovascular [§] , ataque isquémico transitorio, crisis hipertensiva [†] , vasculitis [†]	Poco frecuentes

M

C Confidencial

IF-2017-26230-1/14 APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo [†]	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	constipación, flatulencia, gastritis, pirosis/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera oral	Frecuentes
	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
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis [‡]	Raras
	insuficiencia hepática [‡] , ictericia [‡]	Raras [‡]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, rash, eritema [‡] , urticaria [‡]	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson [‡] , necrolisis epidérmica tóxica [‡] , exantema fijo medicamentoso [‡]	Raras [‡]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, rigidez/dolor musculoesquelético	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal [‡] (ver Advertencias y precauciones especiales de uso)	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia [‡] /fatiga, enfermedad pseudogripal	Frecuentes
	dolor de pecho	Poco frecuentes
Pruebas de laboratorio	nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperkalemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes

M

C Confidencial

IF-2017-26230414-APN-DERM#ANMAT
 Co-Director Técnico y Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	sodio disminuido en sangre	Raras
<p>* 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).</p> <p>† 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.</p> <p>‡ 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).</p> <p>§ Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".</p> <p>¶ 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 cardiovascular. 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:

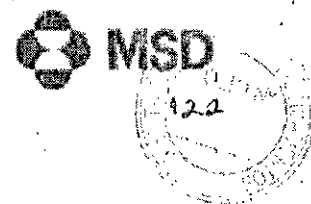
Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

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

C Confidencial

IF-2017-20230414-APN-DERM#ANMAT
 Co-Director Técnico y Apoderado
 MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor 30°C.

PRESENTACIONES

ARCOXIA 30 mg: envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos

ARCOXIA 60 y 90 mg: envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos

ARCOXIA120 mg: envases conteniendo 4, 7, 14 y 28 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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última Revisión ANMAT:.....

MK0663-ARG-2017-015885

UK 29136 – Jul 2016

M

C Confidencial

IF-2017-26230-14-APN-DERM#ANMAT
Co. Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 22 de 22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
A..exo

Número: IF-2017-26230414-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 12824-17-7 certif 50.649

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 15:05:34 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AP,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.31 15:05:36 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ARCOXIA®

Etoricoxib 30 mg - 60 mg - 90 mg - 120 mg

Comprimidos Recubiertos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Posibles efectos adversos.

Contenido del prospecto

1. Qué es ARCOXIA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARCOXIA
3. Cómo tomar ARCOXIA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ARCOXIA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ARCOXIA y para qué se utiliza

¿Qué es ARCOXIA?

- ARCOXIA contiene el principio activo etoricoxib. ARCOXIA pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores selectivos de la COX-2. Éstos pertenecen a una familia de medicamentos llamados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

¿Para qué se utiliza ARCOXIA?

- ARCOXIA ayuda a reducir el dolor y la hinchazón (inflamación) en las articulaciones y músculos de personas de 16 años de edad y mayores con osteoartritis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y gota.
- ARCOXIA también se utiliza para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado tras cirugía dental en personas de 16 años de edad y mayores.

C Confidencial

IF-2017-26200575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 1 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



124

¿Qué es la osteoartritis?

La osteoartritis es una enfermedad de las articulaciones. Provoca la ruptura gradual del cartilago que amortigua los extremos de los huesos. Esto provoca hinchazón (inflamación), dolor, sensibilidad, rigidez e incapacidad.

¿Qué es la artritis reumatoidea?

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria de larga duración de las articulaciones. Causa dolor, rigidez, hinchazón y pérdida progresiva de movilidad en las articulaciones afectadas. También causa inflamación en otras áreas del organismo.

¿Qué es la gota?

La gota es una enfermedad de ataques repentinos y recurrentes de inflamación muy dolorosa y enrojecimiento de las articulaciones. Está causada por depósitos de cristales minerales en la articulación.

¿Qué es la espondilitis anquilosante?

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria de la columna vertebral y de las articulaciones largas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARCOXIA

No tome ARCOXIA:

- Si es alérgico (hipersensible) a etoricoxib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en Contenido del envase e información adicional)
- Si es alérgico a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo la aspirina y los inhibidores de la COX-2 (ver Posibles efectos adversos)
- Si actualmente tiene una úlcera o hemorragia de estómago o intestinal
- Si tiene una enfermedad grave de hígado
- Si tiene una enfermedad grave de riñón
- Si está o puede estar embarazada, o está amamantando a su hijo (ver: "Embarazo, lactancia y fertilidad")
- Si tiene menos de 16 años de edad
- Si tiene enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis
- Si tiene tensión arterial alta que no ha sido controlada con el tratamiento (consulte con su médico o enfermera si no está seguro de si su tensión arterial está controlada adecuadamente)
- Si su médico le ha diagnosticado problemas cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca (de tipo moderado o grave), angina de pecho (dolor torácico)
- Si ha tenido un infarto de miocardio, revascularización quirúrgica, enfermedad arterial periférica (poca circulación en las piernas o los pies debido a arterias estrechas o bloqueadas)
- Si ha tenido cualquier tipo de infarto cerebral (incluyendo un accidente cerebral transitorio o un accidente isquémico transitorio). Etoricoxib puede aumentar ligeramente su riesgo de infarto de miocardio y de infarto cerebral, y por esto no debe usarse en aquellos pacientes que ya hayan tenido problemas de corazón o un infarto cerebral.

W

C Confidencial

IF-2017-06280575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Si cree hallarse en alguno de estos casos, no tome los comprimidos hasta que lo haya consultado con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ARCOXIA si:

- Tiene antecedentes de úlceras o hemorragia de estómago.
- Está deshidratado, por ejemplo, como consecuencia de un episodio prolongado con vómitos o diarrea.
- Tiene hinchazón debido a retención de líquidos.
- Tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca o cualquier otra forma de enfermedad cardíaca.
- Tiene antecedentes de tensión arterial alta. ARCOXIA puede aumentar la tensión arterial en algunas personas, especialmente en dosis altas, y su médico querrá comprobar su tensión arterial de vez en cuando.
- Tiene antecedentes de enfermedad de hígado o de riñón.
- Está siendo tratado por una infección. ARCOXIA puede enmascarar o encubrir la fiebre, que es un signo de infección.
- Tiene diabetes, colesterol alto, o es fumador, ya que estos factores pueden aumentar su riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca.
- Es una mujer intentando quedarse embarazada.
- Es mayor de 65 años.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores le afecta a usted, hable con su médico antes de tomar ARCOXIA para comprobar si este medicamento es apropiado para usted.

ARCOXIA funciona igual de bien en pacientes adultos y jóvenes. Si es mayor de 65 años, su médico querrá mantener un control adecuado de usted. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Toma de ARCOXIA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

En particular si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos, puede que su médico quiera controlarle para comprobar que sus medicamentos funcionan adecuadamente una vez que empiece a tomar ARCOXIA:

- Medicamentos que hacen su sangre menos espesa (anticoagulantes), como warfarina
- Rifampicina (un antibiótico)
- Metotrexato (un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmune y a menudo usado en la artritis reumatoidea)

C Confidencial

IF-2017-26220575-APN-DERM#ANMAT
Co. Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 3 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



- Ciclosporina o tacrólimus (medicamentos utilizados para suprimir el sistema inmune)
- Litio (un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de depresión)
- Medicamentos utilizados para ayudar a controlar la tensión arterial alta y la insuficiencia cardíaca denominados inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de angiotensina, por ejemplo enalapril y ramipril, y losartán y valsartán
- Diuréticos (comprimidos para orinar)
- Digoxina (un medicamento para la insuficiencia cardíaca y el ritmo irregular del corazón)
- Minoxidil (un medicamento utilizado para tratar la tensión arterial alta)
- Comprimidos o solución oral de salbutamol (un medicamento para el asma)
- Anticonceptivos orales (la combinación puede aumentar su riesgo de efectos adversos)
- Terapia hormonal de sustitución (la combinación puede aumentar su riesgo de efectos adversos)
- Aspirina, el riesgo de úlceras en el estómago es mayor si toma ARCOXIA con aspirina.
 - Aspirina para la prevención de infartos de miocardio o de infarto cerebral:
ARCOXIA puede tomarse con **dosis bajas** de aspirina. Si actualmente está tomando dosis bajas de aspirina para prevenir infartos de miocardio o un infarto cerebral, no debe dejar de tomar aspirina hasta que hable con su médico
 - Aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):
No tome **dosis altas** de aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios mientras esté tomando ARCOXIA.

Toma de ARCOXIA con alimentos y bebidas

El comienzo del efecto de ARCOXIA puede ser más rápido si se toma sin alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Los comprimidos de ARCOXIA no deben tomarse durante el embarazo. No tome los comprimidos si está embarazada, si cree que puede estar embarazada o si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada, deje de tomar los comprimidos y consulte a su médico. Consulte a su médico si tiene dudas o si necesita más información.

Lactancia

No se sabe si ARCOXIA se elimina por la leche humana. Si está amamantando o tiene previsto hacerlo, consulte a su médico antes de tomar ARCOXIA. Si está utilizando ARCOXIA, no debe amamantar.

Fertilidad

No se recomienda utilizar ARCOXIA en mujeres que estén intentando quedarse embarazadas.

Conducción y uso de máquinas

En algunos pacientes que toman ARCOXIA, se han comunicado mareos y somnolencia.

No conduzca si experimenta mareos o somnolencia.

C Confidencial

IF-2017-26280575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



No utilice herramientas o máquinas si experimenta mareos o somnolencia.

ARCOXIA contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar ARCOXIA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No tome más de la dosis recomendada para su enfermedad. Su médico querrá hablar de su tratamiento de vez en cuando. Es importante que utilice la dosis más baja que controla su dolor y no debe tomar ARCOXIA más tiempo del necesario. Esto se debe a que el riesgo de infartos de miocardio e infartos cerebrales podría aumentar después de un tratamiento prolongado, especialmente con dosis altas.

Hay diferentes dosis disponibles para este medicamento, y dependiendo de su enfermedad, su médico le prescribirá el comprimido con la dosis que sea adecuada para usted.

La dosis recomendada es:

Osteoartritis

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día, aumentándose hasta un máximo de 60 mg una vez al día si es necesario.

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día, aumentándose hasta un máximo de 90 mg una vez al día si es necesario.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día, aumentándose hasta un máximo de 90 mg una vez al día si es necesario.

Situaciones de dolor agudo

Etoricoxib sólo debe utilizarse durante el periodo de dolor agudo.

Gota

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día que sólo debe utilizarse durante el periodo de dolor agudo, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

Dolor post-operatorio tras cirugía dental

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días de tratamiento.

C Confidencial

IF-2017-86230575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 5 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



128

Pacientes con problemas de hígado

- Si tiene una enfermedad leve de hígado, no debe tomar más de 60 mg al día.
- Si tiene una enfermedad moderada de hígado, no debe tomar más de 30 mg al día.

Uso en niños y adolescentes

Niños o adolescentes menores de 16 años de edad no deben tomar los comprimidos de ARCOXIA.

Pacientes mayores

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores. Como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

ARCOXIA se administra por vía oral. Tome los comprimidos una vez al día. ARCOXIA se puede tomar con o sin alimentos.

Si toma más ARCOXIA del que debe

Nunca debe tomar más comprimidos que los que su médico le recomienda. Si toma demasiados comprimidos de ARCOXIA, busque atención médica inmediatamente.

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

Si olvidó tomar ARCOXIA

Es importante que tome ARCOXIA como su médico le haya indicado. Si olvida una dosis, límitese a reanudar el régimen habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si desarrolla alguno de estos signos, deje de tomar ARCOXIA y hable con su médico inmediatamente (ver 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARCOXIA):

- Dificultad para respirar, dolor torácico o hinchazón de tobillo, o si éstos empeoran
- Color amarillento de la piel y los ojos (ictericia) - éstos son signos de problemas de hígado

C Confidencial

IF-2017-26820575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 6 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



126

- Dolor de estómago intenso o continuo o sus heces adquieren un color negro
- Una reacción alérgica – que puede incluir problemas en la piel como úlceras o formación de ampollas, o hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta que puede causar dificultad al respirar

La frecuencia de los posibles efectos adversos incluidos a continuación se define según la siguiente convención:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas)

Los siguientes efectos adversos pueden producirse durante el tratamiento con ARCOXIA:

Muy frecuentes:

- Dolor de estómago

Frecuentes:

- Osteítis alveolar (inflamación y dolor tras la extracción de un diente)
- Hinchazón de las piernas y/o los pies debido a la retención de líquidos (edema)
- Mareo, dolor de cabeza
- Palpitaciones (latido del corazón rápido o irregular), ritmo cardíaco irregular (arritmia)
- Tensión arterial elevada
- Jadeo o dificultad para respirar (broncoespasmo)
- Estreñimiento, gases (gas en exceso), gastritis (inflamación de la capa interna del estómago), ardor, diarrea, indigestión (dispepsia)/molestia de estómago, náuseas, vómitos, inflamación del esófago, úlceras bucales
- Cambios en los análisis de sangre relacionados con su hígado
- Hematomas
- Debilidad y fatiga, enfermedad tipo gripe

Poco frecuentes:

- Gastroenteritis (inflamación del tracto gastrointestinal que afecta tanto al estómago como al intestino delgado/catarro gástrico), infección respiratoria alta, infección urinaria
- Cambios en los resultados de laboratorio (número disminuido de glóbulos rojos, número disminuido de glóbulos blancos, descenso de plaquetas)
- Hipersensibilidad (reacción alérgica incluyendo urticaria que puede ser lo suficientemente grave para requerir atención médica inmediata)
- Aumentos o descensos del apetito, ganancia de peso

C Confidencial

IF-2017-2638675-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 7 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



- Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental; ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones)
- Alteración del gusto, incapacidad para dormir, entumecimiento u hormigueo, somnolencia
- Visión borrosa, irritación y enrojecimiento ocular
- Ruidos en los oídos, vértigo (sensación de giro estando parado)
- Ritmo cardíaco anómalo (fibrilación atrial), frecuencia cardíaca rápida, insuficiencia cardíaca, sensación de tensión, presión o pesadez en el pecho (angina de pecho), infarto de miocardio
- Enrojecimiento, infarto cerebral, mini infarto cerebral (ataque isquémico transitorio); aumento grave de la tensión arterial, inflamación de los vasos sanguíneos
- Tos, falta de respiración, hemorragia nasal
- Hinchazón de estómago, cambios en los hábitos del movimiento de su intestino, sequedad de boca, úlcera de estómago, inflamación de la capa interna del estómago que puede llegar a ser grave y puede producir hemorragias, síndrome de colon irritable, inflamación del páncreas
- Hinchazón de la cara, erupción o picazón cutáneo, enrojecimiento de la piel
- Calambre/espasmo muscular, dolor/rigidez muscular
- Niveles elevados de potasio en su sangre, cambios en los análisis de sangre o de orina relacionados con su riñón, problemas renales graves
- Dolor torácico

Raros:

- Angioedema (reacción alérgica con hinchazón de la cara, labios, lengua, y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar, que puede ser lo suficientemente grave para requerir atención médica inmediata)/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock (reacción alérgica grave que requiere atención médica inmediata)
- Confusión, nerviosismo
- Problemas de hígado (hepatitis)
- Niveles bajos de sodio en sangre
- Alteración del hígado, color amarillento de la piel y/o los ojos (ictericia)
- Reacciones cutáneas graves

5. Conservación de ARCOXIA

Conservar a temperatura ambiente menor 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ARCOXIA

El principio activo es etoricoxib. Cada comprimido recubierto contiene 30, 60, 90 ó 120 mg de etoricoxib.

C Confidencial

IF-2017-2630575-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 8 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



Los demás componentes son:

ARCOXIA 30 mg: Fosfato dibásico de calcio anhidro, Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry II verde (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca indigo carmin, Oxido férrico amarillo); Cera carnauba.

ARCOXIA 60 mg: Fosfato dibásico de calcio anhidro; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio, Opadry II verde (39K11520) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca indigo carmin, Oxido férrico amarillo); Cera carnauba.

ARCOXIA 90 mg: Fosfato dibásico de calcio anhidro; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry II blanco (39K18305) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca indigo carmin, Oxido férrico amarillo); Cera carnauba.

ARCOXIA 120 mg: Fosfato dibásico de calcio anhidro; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry II verde (39K11529) (Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetato de glicerol, Laca indigo Carmin, Oxido férrico amarillo); Cera carnauba.

ARCOXIA 30 mg se presenta en envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos.

ARCOXIA 60 y 90 mg se presenta en envases conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos.

ARCOXIA 120 mg se presenta en envases conteniendo 4, 7, 14 y 28 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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

M

C Confidencial

IF-2017-00200576-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

página 9 de 10

PROYECTO DE PROSPECTO



¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?
Este prospecto se revisó por última vez:.....

MK0663-ARG-2017-015885
UK PIL.29146 - Jul 2016

M

C Confidencial

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the Co-Director Técnico y Apoderado mentioned in the text below.

IF-2017-200005880-04 PN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26230575-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: inf pacientes certif 50.649 12824-17-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 15:06:02 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.31 15:06:03 -03'00'