



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3282

BUENOS AIRES, 03 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009504-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N.º 3282

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 3282

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EFFIREL y nombre/s genérico/s ETORICOXIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3 2 8 2

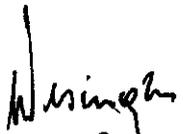
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-009504-11-3

DISPOSICIÓN N°: **3 2 8 2**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3282

Nombre comercial: EFFIREL.

Nombre/s genérico/s: ETORICOXIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA
S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA
DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE
9 S/N°, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA),
espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de
inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

3282

el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox 2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.

Concentración/es: 60 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 60 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 74.0 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E 172 1.9 % P / P, FOSFATO CALCICO HIDROGENADO ANHIDRO 60 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA) 33 % P / P, LACA AZUL INDIGO CARMIN 5.4 % P / P, GLICEROL TRIACETATO (TRiacETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 16.6 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.02 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

3282

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

5,

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox 2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

3282

Concentración/es: 90 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 90 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 111 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P, FOSFATO CALCICO HIDROGENADO ANHIDRO 90 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA) 33 % P / P, GLICEROL TRIACETATO (TRiacETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 24.0 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.03 mg, OPADRY BLANCO II 31F589 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto



3282

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox 2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.

Concentración/es: 120 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 120 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 148 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P,



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

3282

OXIDO DE HIERRO AMARILLO E 172 0.9 % P / P, FOSFATO CALCICO
HIDROGENADO ANHIDRO 120 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA
(HIPROMELOSA) 33 % P / P, LACA AZUL INDIGO CARMIN 1.6 % P / P,
GLICEROL TRIACETATO (TRiacETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO
(CI=77891,E171) 21.6 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.04 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 4, 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 4, 7, 14 Y 28
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA
S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

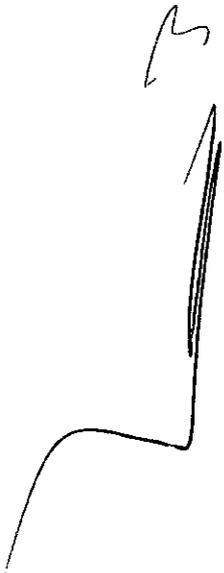
DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE
9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **3 2 8 2**



Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3282

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

EFFIREL®

ETORICOXIB 60, 90 y 120 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

EFFIREL 60 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

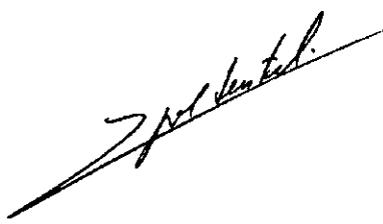
Etoricoxib	60 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Laca azul indigo carmín	5,4 % p/p
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	16,6 % p/p
Oxido de hierro amarillo (E-172)	1,9 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Croscarmelosa sódica	4,0 mg
Cera de carauaba	0,02 mg
Estearato magnésico	2,0 mg
Celulosa microcristalina	74,0 mg
Fosfato cálcico hidrogenado anhidro	60,0 mg

EFFIREL 90 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib	90 mg
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	24,0 % p/p
Hidroxiopropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Cera de carauaba	0,03 mg
Fosfato cálcico hidrogenado anhidro	90,0 mg
Opadry blanco II 31F 58914	12,0 mg
Celulosa microcristalina	111,0 mg
Estearato magnésico	3,0 mg


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado





EFFIREL 120 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib	120 mg
Laca azul indigo carmín	1,6 % p/p
Oxido de hierro amarillo (E-172)	0,9 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	21,6 % p/p
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Cerca de carnauba	0,04 mg
Estearato magnésico	4,0 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg
Fósforo cálcico hidrogenado anhidro	120,0 mg
Celulosa microcristalina	148,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

EFFIREL (etoricoxib) es un miembro de una clase de medicaciones para la artritis/ analgesia, denominada Coxibs. **EFFIREL** es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Según Código ATC se clasifica como: Medicamentos antiinflamatorios, antiartríticos no esteroides - Coxibs - M01 AH05.

INDICACIONES:

Los comprimidos de **EFFIREL** están indicados 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.

Los comprimidos de **EFFIREL** también están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular (Ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ESPECIALES**).

MECANISMO DE ACCIÓN

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

En estudios clínicos de farmacología, **EFFIREL** 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.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Merone
Apoderado



FARMACOCINÉTICA

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 estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{m\acute{a}x} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas ($T_{m\acute{a}x}$). La media geométrica del área bajo la curva (ABC $_{0-24h}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ y en un aumento en el $T_{m\acute{a}x}$ a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución

Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 $\mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución ($V_{d_{ss}}$) en el estado estacionario es de unos 120 litros en seres humanos. Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

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

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado.

Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar. La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una vida media de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 ml/min.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

EFFIREL se administra por vía oral y se puede tomar con las comidas o alejado de las mismas. El inicio de acción de la droga puede ser más rápido cuando se administra EFFIREL alejado de las comidas. Esto deberá considerarse cuando se necesite un rápido alivio sintomático.

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, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, REACCIONES ADVERSAS y ACCIÓN TERAPEÚTICA**)


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Herone
Apoderado



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 90 mg una vez por día.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez por día. Etoricoxib 120 mg se debe utilizar únicamente para el período sintomático agudo. En ensayos clínicos para artritis gotosa aguda, etoricoxib se administró durante 8 días.

Espondilitis anquilosante

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

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.

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

Por lo tanto:

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

Edad avanzada:

No es necesario realizar ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada. Así como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Insuficiencia hepática:

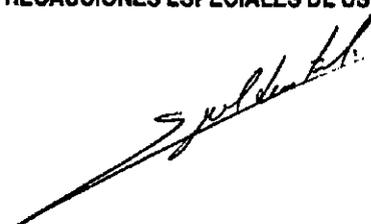
A pesar de las indicaciones, en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez por día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), a pesar de las indicaciones, no debe excederse la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

Insuficiencia renal:

Para pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. no resultó necesario realizar ajustes en la dosis. Está contraindicado el uso de etoricoxib en pacientes con un clearance de creatinina < 30 ml/min. (Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado



Uso Pediátrico:

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

CONTRAINDICACIONES:

Etoricoxib está contraindicado en:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:***Efectos gastrointestinales***

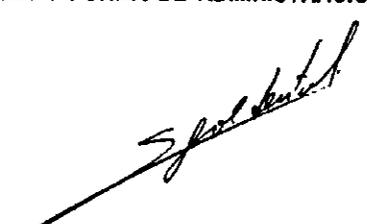
En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido casos de complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)), algunos de los cuales resultaron fatales.

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

Existe un riesgo incrementado de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib es tomado concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aún a dosis bajas). No se ha demostrado diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico en estudios clínicos a largo plazo.

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 reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis (Ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).



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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no constituyen un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarios (Ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**).

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, deteriorando con ello la función renal. Los pacientes con un alto riesgo de presentar tal respuesta son aquéllos con una función renal preexistente significativamente deteriorada, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. En tales pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

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

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente a altas dosis. Por lo tanto, la hipertensión debe ser controlada antes del tratamiento con etoricoxib (ver **CONTRAINDICACIONES**) y debe prestarse especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. La presión sanguínea debe ser monitoreada durante dos semanas luego del inicio del tratamiento, y posteriormente, de forma periódica. Si la presión arterial se eleva significativamente, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

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

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

Generalidades

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

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

Se han reportado muy raramente casos de reacciones cutáneas severas, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento



post-comercialización (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes parecen estar ante mayor riesgo de padecer estas reacciones en las etapas iniciales de las terapias, ocurriendo el inicio de estas reacciones en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad serias (como anafilaxia y angioedema) en pacientes en tratamiento con etoricoxib (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se ha asociado el incremento del riesgo de reacciones en piel con algunos inhibidores selectivos de la COX-2, en pacientes con antecedentes de alergias a otras drogas. Debe discontinuarse el etoricoxib ante la aparición inicial de rash, lesiones en las mucosas o ante cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Debe tenerse precaución cuando se administra etoricoxib concomitantemente con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

El uso de etoricoxib, al igual que cualquier otro producto farmacéutico que inhiba la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, no está recomendado en mujeres con intención de concebir (ver **Embarazo**).

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales:

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

Diuréticos, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA:

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

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe realizar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante, y posteriormente en forma periódica.

Ácido acetilsalicílico:

En un estudio realizado en sujetos sanos en estado estable, 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 **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, se recomienda monitorear estrechamente el nivel de litio en sangre, ajustar la dosis de litio mientras se administre la combinación y cuando se retire el AINE.

Metotrexato:

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

Anticonceptivos orales:

La administración de etoricoxib 60 mg con un anticonceptivo oral conteniendo 35 µg de etinil estradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona, durante 21 días incrementó el ABC_{0-24 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 de equilibrio 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:

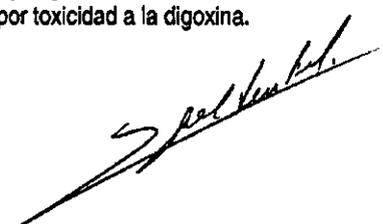
La administración de etoricoxib 120 mg con terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos conjugados durante 28 días, incrementó el estado de equilibrio medio del ABC_{0-24 hs} de la estrona (41 %), equilina (76 %), y el 17-β-estradiol (22 %) no conjugados. El efecto de la posología crónica recomendada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

Prednisona/prednisolona:

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

Digoxina:

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



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 etinil estradiol. Si bien el conocimiento actual sobre los efectos de las sulfotransferasas múltiples es limitado, y aunque se están investigando las consecuencias clínicas para varias drogas, puede resultar prudente actuar con cuidado al administrar etoricoxib en forma concurrente con otras drogas metabolizadas primariamente por las sulfotransferasas humanas (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP

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

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de etoricoxib

El camino 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 el camino metabólico 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).

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.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Tal como sucede con cualquier droga conocida por inhibir la COX-2, no se recomienda el uso de etoricoxib en mujeres que intenten concebir.

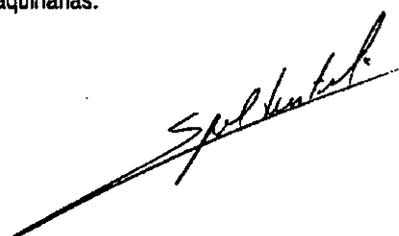
No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad en la reproducción. Se desconoce el potencial de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, como cualquier otra droga que inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede provocar 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 o no 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**).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

No se realizó ningún estudio sobre el efecto de etoricoxib sobre la capacidad de conducir o de operar maquinarias. Sin embargo, aquellos pacientes que experimenten mareos, vértigo, o somnolencia mientras reciban etoricoxib no deben conducir ni operar maquinarias.



REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos, etoricoxib fue evaluado en cuanto a su seguridad en 7152 personas, entre las incluyendo 4614 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 dolor lumbar crónico.

En el conjunto de datos obtenidos del programa de seguridad cardiovascular de tres estudios controlados con comparador activo, 17.412 pacientes fueron tratados por osteoartritis y artritis reumatoidea con etoricoxib (60 mg o 90 mg) por un período medio de aproximadamente 18 meses.

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 durante un máximo de 12 semanas, o en los estudios del Programa MEDAL, o en la experiencia post-comercialización:

(Muy comunes ($\geq 1/10$), Comunes ($\geq 1/100 < 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1.000, < 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000 \leq 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) no conocidas (no pueden ser estimadas con la información disponible))

Infecciones e infestaciones:

Comunes: osteítis alveolar.

Poco comunes: gastroenteritis, infección de vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco comunes: anemia (principalmente asociada a hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

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

Trastornos metabólicos y de nutrición:

Comunes: edema/retención de líquidos.

Poco comunes: aumento o disminución del apetito, aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: confusión, alucinaciones.

No conocidas: nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: mareos, cefalea.

Poco comunes: disgeusia, insomnio, parestesia/hipestesia, somnolencia.

Trastornos oculares:

Poco comunes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberínticos:

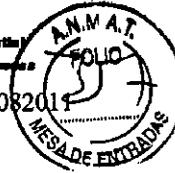
Poco comunes: tinnitus, vértigo.

Trastornos cardiacos:

Comunes: palpitaciones

Jer
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

[Handwritten signature]



Poco comunes: fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios no específicos en el electrocardiograma, angina de pecho, infarto de miocardio*.
No conocidas: taquicardia, arritmia

Trastornos vasculares:

Comunes: hipertensión.
Poco comunes: rubor, accidente cerebrovascular *, ataque isquémico transitorio.
Muy raras: crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Poco comunes: tos, disnea, epistaxis.
Muy raros: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: trastornos gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, malestar epigástrico, náuseas.
Poco comunes: distensión abdominal, reflujo ácido, cambios en el patrón de movimientos intestinales, constipación, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera oral, vómitos, gastritis.
Muy raras: úlcera péptica incluyendo perforación y hemorragias gastrointestinales (predominante en pacientes de edad avanzada).
No conocidos: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: incremento en ALT, incremento en AST.
Muy raras: hepatitis.
Frecuencia no conocida: ictericia.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Comunes: equimosis.
Poco comunes: edema facial, prurito, rash.
Rara: eritema
Muy raras: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
No conocida: exantema fijo medicamentoso

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

Poco comunes: calambres/ espasmos musculares, rigidez/ dolor musculoesquelético.

Trastornos renales y urinarios:

Poco comunes: proteinuria, incremento en los valores de creatinina sérica.
Muy raras: insuficiencia renal incluyendo fallo renal, habitualmente reversible ante la discontinuación del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

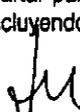
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

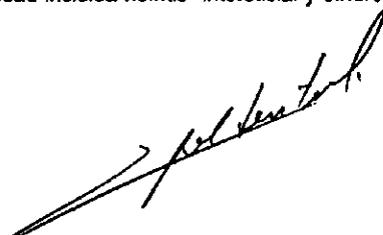
Comunes: astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal.
Poco comunes: dolor de pecho.

Pruebas de laboratorio:

Poco comunes: incremento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, incremento en el nivel de creatina fosfoquinasa, hiperkalemia, aumento del ácido úrico.
Raras: disminución de la concentración de sodio plasmático.

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, hepatotoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática,


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado





* En base al análisis de los estudios clínicos de largo plazo controlados con placebo y droga activa, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El incremento del riesgo absoluto para estos eventos es improbable que exceda el 1% por año basado en los datos existentes (poco comunes).

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 mas frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad del etoricoxib (E). eventos gastrointestinales, eventos cardiorrenales).

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 TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

EFFIREL 60 y 90 mg, envases conteniendo 7; 14 y 28 comprimidos

EFFIREL 120 mg, envases conteniendo 4; 7; 14 y 28 comprimidos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

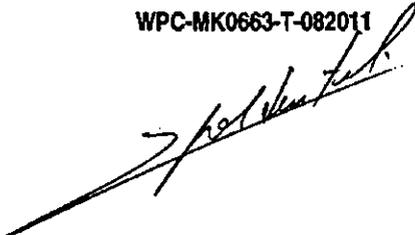
Última Revisión ANMAT: ...

**Importado y Comercializado por:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires**

**Fabricado por:
FROSST IBERICA S.A.
Vía Complutense, 140 - 28805, Alcala de Henares
Madrid, ESPAÑA**


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

WPC-MK0663-T-082011





PROYECTO DE RÓTULO

EFFIREL

ETORICOXIB 60 mg

7 Comprimidos Recubiertos*

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib	60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Laca azul indigo carmín	5,4 % p/p
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	16,6 % p/p
Oxido de hierro amarillo (E-172)	1,9 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Croscarmelosa sódica	4,0 mg
Cera de carnauba	0,02 mg
Estearato magnésico	2,0 mg
Celulosa microcristalina	74,0 mg
Fosfato cálcico hidrogenado anhidro	60,0 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

Importado y Comercializado por:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

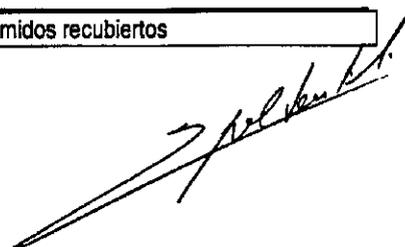
Fabricado por:
FROSST IBERICA S.A.
Via Complutense, 140
28805, Alcala de Henares
Madrid, ESPAÑA

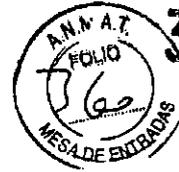
Lote: ...

Vencimiento:

*NOTA: Mismo Texto para 14 y 28 comprimidos recubiertos


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Herone
Apoderado





PROYECTO DE RÓTULO

EFFIREL

ETORICOXIB 90 mg

7 Comprimidos Recubiertos*

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib	90 mg
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	24,0 % p/p
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Cera de camauba	0,03 mg
Fosfato cálcico hidrogenado anhidro	90,0 mg
Opadry blanco II 31F 58914	12,0 mg
Celulosa microcristalina	111,0 mg
Estearato magnésico	3,0 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Importado y Comercializado por:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

Fabricado por:
FROSST IBERICA S.A.
Vía Complutense, 140
28805, Alcala de Henares
Madrid, ESPAÑA

Lote: ...

Vencimiento:

***NOTA: Mismo Texto para 14 y 28 comprimidos recubiertos**

J. Merone
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

Sebastián Darío Goldentul



PROYECTO DE RÓTULO

EFFIREL

ETORICOXIB 120 mg

4 Comprimidos Recubiertos*

INDUSTRIA ESPAÑOLA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib	120 mg
Laca azul indigo carmín	1,6 % p/p
Oxido de hierro amarillo (E-172)	0,9 % p/p
Dióxido de titanio (CI=77891, E-171)	21,6 % p/p
Glicerol triacetato (Triacetina)	8,0 % p/p
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,0 % p/p
Lactosa monohidrato	35,0 % p/p
Cerca de carnauba	0,04 mg
Estearato magnésico	4,0 mg
Croscarmelosa sódica	8,0 mg
Fósforo cálcico hidrogenado anhidro	120,0 mg
Celulosa microcristalina	148,0 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° ...
Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Importado y Comercializado por:
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires

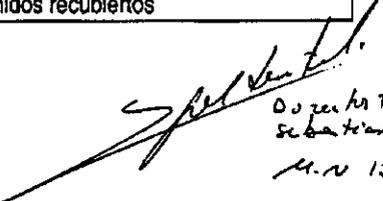
Fabricado por:
FROSST IBERICA S.A.
Via Complutense, 140
28805, Alcalá de Henares
Madrid, ESPAÑA

Lote: ...

Vencimiento:

*NOTA: Mismo Texto para 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Herone
Apoderado


Director Técnico
Sebastián Darío Goldentul
M.N. 15436



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009504-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3282, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EFFIREL.

Nombre/s genérico/s: ETORICOXIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox 2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.

Concentración/es: 60 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 60 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 74.0 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E 172 1.9 % P / P, FOSFATO CALCICO HIDROGENADO ANHIDRO 60 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA) 33 % P / P, LACA AZUL INDIGO CARMIN 5.4 % P / P, GLICEROL TRIACETATO (TRiacETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 16.6 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.02 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox 2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.

Concentración/es: 90 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 90 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 111 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P, FOSFATO CALCICO HIDROGENADO ANHIDRO 90 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA) 33 % P / P, GLICEROL TRIACETATO (TRACETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 24.0 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.03 mg, OPADRY BLANCO II 31F589 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

§

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EFFIREL.

Clasificación ATC: M01AH05.

Indicación/es autorizada/s: para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y/o signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda. También están indicados para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica.

∩



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

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.

Concentración/es: 120 mg de ETORICOXIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETORICOXIB 120 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, CROSCARMELOSA SODICA 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 148 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 35 % P / P, OXIDO DE HIERRO AMARILLO E 172 0.9 % P / P, FOSFATO CALCICO HIDROGENADO ANHIDRO 120 mg, HIDROXIPROPIL METILCELULOSA (HIPROMELOSA) 33 % P / P, LACA AZUL INDIGO CARMIN 1.6 % P / P, GLICEROL TRIACETATO (TRiacETINA) 8.0 % P / P, DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891,E171) 21.6 % P / P, CERA DE CARNAUBA 0.04 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 4, 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 4, 7, 14 Y 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

País de origen de elaboración: ESPAÑA.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FROSST IBERICA S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA COMPLUTENSE 140, ALCALA DE HENARES, MADRID, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. el Certificado N° **P 57158**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 03 JUN 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3282**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.