



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-28566165-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-28566165-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. De S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CRACOX / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETORICOXIB 60 mg – 90 mg – 120 mg; aprobado por Certificado N° 55.812.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CRACOX / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ETORICOXIB 60 mg – 90 mg – 120 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 60 mg: IF-2023-55076866-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 90 mg: IF-2023-55076695-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 120 mg: IF-2023-55076560-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 60 mg: IF-2023-55076402-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 90 mg: IF-2023-55076242-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 120 mg: IF-2023-55076083-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-55077072-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-55077271-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.812, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-28566165-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CRACOX 60

ETORICOXIB 60 mg

Comprimidos Recubiertos

Microsules Argentina

Lote - Vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo primario 60 mg- Certificado N55.812.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:45 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CRACOX 90

ETORICOXIB 90 mg

Comprimidos Recubiertos

Microsules Argentina

Lote - Vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo primario 90 mg- Certificado N55.812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:33 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CRACOX 120

ETORICOXIB 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Microsules Argentina

Lote - Vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo primario 120 mg- Certificado N55.812.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:24 -03:00



PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 10 Comprimidos recubiertos

CRACOX 60

ETORICOXIB 60 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Lote - Vencimiento

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib 60 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 60 mg, Celulosa microcristalina PH 101 62 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 6 mg, *Opadry II HP 85F28751 5,98 mg (*Alcohol polivinílico 2,392 mg, Dióxido de titanio 1,495 mg, Polietilenglicol 3000 1,208 mg, Talco 0,885 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,02 mg

Posología: Ver Prospecto Adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°55.812

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

Tel.: 03327-452629, Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en Hipólito Yrigoyen 3769 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y acondicionado en La Paz 1151, San Isidro, Provincia de Bs. y As., República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases con: 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo secundario 60 mg- Certificado N55.812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:14 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 10 Comprimidos recubiertos

CRACOX 90

ETORICOXIB 90 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Lote - Vencimiento

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib 90 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 90 mg, Celulosa microcristalina PH 101 93 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 9 mg, Estearato de magnesio 9 mg, *Opadry II HP 85F28751 8,91 mg (*Alcohol polivinílico 3,564 mg, Dióxido de titanio 2,228 mg, Polietilenglicol 3000 1,800 mg, Talco 1,318 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,09 mg

Posología: Ver Prospecto Adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°55.812

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

Tel.: 03327-452629, Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en Hipólito Yrigoyen 3769 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y acondicionado en La Paz 1151, San Isidro, Provincia de Bs. y As., República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases con: 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo secundario 90 mg- Certificado N55.812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:05 -03:00



PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 7 Comprimidos recubiertos

CRACOX 120

ETORICOXIB 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Lote - Vencimiento

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib 120 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 120 mg, Celulosa microcristalina PH 101 124 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 12 mg, *Opadry II HP 85F28751 11,60 mg (*Alcohol polivinílico 4,640 mg, Dióxido de titanio 2,900 mg, Polietilenglicol 3000 2,343 mg, Talco 1,717 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,40 mg

Posología: Ver Prospecto Adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°55.812

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

Tel.: 03327-452629, Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en Hipólito Yrigoyen 3769 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y acondicionado en La Paz 1151, San Isidro, Provincia de Bs. y As., República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases con: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los dos últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - Rotulo secundario 120 mg- Certificado N55.812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:44:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:44:54 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

CRACOX 60, 90 y 120

ETORICOXIB 60 mg, 90 mg y 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

CRACOX 60

Etoricoxib 60 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 60 mg, Celulosa microcristalina PH 101 62 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 6 mg, *Opadry II HP 85F28751 5,98 mg (*Alcohol polivinílico 2,392 mg, Dióxido de titanio 1,495 mg, Polietilenglicol 3000 1,208 mg, Talco 0,885 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,02 mg

CRACOX 90

Etoricoxib 90 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 90 mg, Celulosa microcristalina PH 101 93 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 9 mg, Estearato de magnesio 9 mg, *Opadry II HP 85F28751 8,91 mg (*Alcohol polivinílico 3,564 mg, Dióxido de titanio 2,228 mg, Polietilenglicol 3000 1,800 mg, Talco 1,318 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,09 mg

CRACOX 120

Etoricoxib 120 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 120 mg, Celulosa microcristalina PH 101 124 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 12 mg, *Opadry II HP 85F28751 11,60 mg (*Alcohol polivinílico

4,640 mg, Dióxido de titanio 2,900 mg, Polietilenglicol 3000 2,343 mg, Talco 1,717 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,40 mg

Acción terapéutica

Etoricoxib pertenece a la clase de medicamentos antiartríticos/analgésicos llamados coxibs. Es un inhibidor sumamente selectivo de la ciclooxigenasa -2 (COX-2).

Código ATC: M01AH05

Indicaciones

Etoricoxib está indicado en adultos y adolescentes de 16 años para el alivio sintomático de la osteoartrosis (OA), artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante y para el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Etoricoxib está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad en adelante para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente. (ver Precauciones y Contraindicaciones)

Acción farmacológica

Etoricoxib es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo que tiene actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética en los modelos animales. Es un potente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del rango de las dosis clínicas, y a dosis mayores que esas, activo por vía oral. Se han identificado dos isoformas de la ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 interviene en funciones normales mediadas por prostaglandinas, como la citoprotección gástrica y la agregación plaquetaria. La inhibición de la COX-1 por antiinflamatorios no esteroideos no selectivos se ha asociado con daño gástrico e inhibición plaquetaria. Se ha mostrado que la COX-2 causa principalmente síntesis de prostanoides

mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre. La inhibición selectiva de la COX-2 por Etoricoxib disminuye esos signos y síntomas con menor toxicidad gastrointestinal y sin efectos sobre la función plaquetaria.

Propiedades farmacocinética

Absorción: Etoricoxib administrado por vía oral se absorbe bien. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es de 100% aproximadamente. Después de administrar a adultos en ayunas 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, se observó la concentración plasmática máxima (promedio geométrico de $C_{máx}$ = 36 mcg/ml) al cabo de una hora aproximadamente ($T_{máx}$). El promedio geométrico del área bajo la curva (ABC 0-24 h) fue 37.8 mcg•h/ml. La farmacocinética del Etoricoxib es lineal en todo el rango de dosis clínicas. Una comida estándar no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre el grado o la rapidez de la absorción de una dosis de 120 mg de Etoricoxib. En los ensayos clínicos Etoricoxib se administró sin tener en cuenta la ingestión de alimentos. La farmacocinética del etoricoxib en 12 sujetos sanos fue similar (ABC similar, $C_{máx}$ dentro de un margen de 20% aproximadamente) cuando se administró solo, con un antiácido de hidróxidos de magnesio y aluminio, o con un antiácido de carbonato de calcio (capacidad neutralizante de 50 mEq de ácido aproximadamente).

Distribución: En humanos, aproximadamente 92% del Etoricoxib se une a las proteínas plasmáticas dentro del rango de concentraciones de 0.05 a 5 mcg/ml, y su volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 120 litros aproximadamente. Etoricoxib pasa a través de la placenta en las ratas y las conejas y a través de la barrera hematoencefálica en las ratas.

Metabolismo: Es metabolizado extensamente. Se recupera de la orina como droga sin modificar menos de 1% de la dosis administrada. La vía metabólica principal para formar el derivado 6'-hidroximetil es catalizada por las enzimas del citocromo P-450. En el hombre se han identificado cinco metabolitos del Etoricoxib. El metabolito principal es el derivado 6'-carboxílico formado por la oxidación adicional del derivado 6'-hidroximetílico. Estos metabolitos principales no muestran ninguna actividad cuantificable o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2 Ninguno de ellos inhibe la COX-1

Eliminación: Tras la administración de una dosis intravenosa de 25 mg de Etoricoxib marcado con un radioisótopo a sujetos sanos, se recuperó 70% de la radiactividad en la orina y 20% en las heces, principalmente como metabolitos. Menos de 2% se recuperó en forma de metabolitos. Se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en los siete días siguientes a la administración de 120 mg una vez al día, con un índice de acumulación de 2 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de alrededor de 22 horas. Se calcula que la depuración plasmática es de 50 ml/min aproximadamente.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia

En pacientes con artrosis, la administración de 60 mg de etoricoxib una vez al día proporcionó un alivio importante del dolor y mejores evaluaciones del estado de la enfermedad por parte del paciente. Estos efectos beneficiosos ya se observaron desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. Los estudios realizados con 30 mg de etoricoxib una vez al día demostraron una eficacia superior a la del placebo durante el período de tratamiento de 12 semanas de duración (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, la administración de 60 mg de etoricoxib demostró una mejoría significativamente superior que la de la dosis de 30 mg en las 3 variables primarias tras 6 semanas de tratamiento. No se ha estudiado la dosis de 30 mg en la artrosis de la mano.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de 60 como 90 mg de etoricoxib una vez al día ofreció mejorías significativas del dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas. En un estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, tanto etoricoxib 60 mg una vez al día como etoricoxib 90 mg una vez al día, fueron más eficaces que el placebo.

La dosis de 90 mg fue superior a la dosis de 60 mg en la Evaluación Global del Paciente para el Dolor (escala analógica visual de 0-100 mm), con una mejoría promedio de -2,71 mm (IC al 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

En pacientes que padecían crisis de artritis gotosa aguda, la administración de 120 mg de etoricoxib una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días alivió el dolor y la inflamación articulares de moderados a extremos en términos comparables a 50 mg de indometacina tres veces al día. El alivio del dolor se observó ya tan solo a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondilitis anquilosante, la administración de 90 mg de etoricoxib una vez al día proporcionó mejorías significativas del dolor, la inflamación, la rigidez y la movilidad de la columna vertebral. El beneficio clínico de etoricoxib se observó ya al segundo día de 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 en el que se evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día durante un período de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes que padecían un dolor basal moderado, la dosis de 90 mg de etoricoxib demostró un efecto analgésico semejante al de 600 mg de ibuprofeno (16,11 frente a 16,39; $p = 0,722$) y superior al de la combinación paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; $p < 0,001$) y el del placebo (6,84; $p < 0,001$), medido mediante el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate en las primeras 24 horas de la administración fue del 40,8 % en el caso de 90 mg de etoricoxib, del 25,5 % en el caso de 600 mg de ibuprofeno cada 6 horas y del 46,7 % en el caso de la combinación paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas, en

comparación con el 76,2 % del placebo. En este estudio, la mediana del comienzo de la acción analgésica (alivio del dolor apreciable) de la dosis de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos tras la administración de la dosis.

Seguridad

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

El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo de los datos agrupados obtenidos a partir de tres ensayos clínicos aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con un comparador activo: los estudios MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL fue un estudio de los criterios de valoración de desenlaces clínicos CV, llevado a cabo en 17 804 pacientes con artrosis y 5700 pacientes con AR, tratados con 60 mg (artrosis) o 90 mg (artrosis y artritis) de etoricoxib o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses; mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, solo se registraron los acontecimientos adversos graves y las retiradas debidas a cualquier tipo de acontecimiento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal del etoricoxib en comparación con el diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7111 pacientes que padecían artrosis y que fueron tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 9,1 meses (máximo de 16,6 meses; mediana de 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4086 pacientes que padecían AR y que fueron tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 19,2 meses (máximo de 33,1 meses; mediana de 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL se trató a 34 701 pacientes con artrosis o AR durante un periodo medio de 17,9 meses (un máximo de 42,3 meses; mediana de 16,3 meses), de los cuales, aproximadamente 12 800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes que fueron incluidos en el programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. Se excluyó a aquellos

pacientes que presentaban antecedentes de infarto de miocardio, injerto de derivación aortocoronaria o intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

Seguridad global:

No se observó ninguna diferencia significativa entre el etoricoxib y el diclofenaco en cuanto a la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los acontecimientos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con el etoricoxib que con el diclofenaco, y este efecto fue dependiente de la dosis (consulte los resultados específicos que se presentan a continuación). Los acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con el diclofenaco que con el etoricoxib. La incidencia de acontecimientos adversos en los estudios EDGE y EDGE II y de acontecimientos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue superior con el etoricoxib que con el diclofenaco.

Resultados cardiovasculares de seguridad:

La tasa de acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados (que consistieron en acontecimientos cardíacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos) fue comparable entre el etoricoxib y el diclofenaco, y los datos se resumen en la tabla siguiente. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos trombóticos entre el etoricoxib y el diclofenaco en todos los subgrupos analizados, incluidas las categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos por separado, los riesgos relativos de los acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos de las dosis de 60 mg o 90 mg de etoricoxib fueron similares en comparación a la dosis de 150 mg de diclofenaco.

Tabla : Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa agrupado MEDAL)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Pacientes-Año	Diclofenaco (N=16.483) 24.766 Pacientes-Año	Comparación entre tratamientos
	Tasa[†] (IC al 95%)	Tasa[†] (IC al 95%)	Riesgo Relativo (IC al 95%)
Acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados			
Según el 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)
Acontecimientos cardiacos confirmados			
Según el protocolo	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intención de tratar	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Acontecimientos cerebrovasculares confirmados			
Según el 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)
Acontecimientos vasculares periféricos confirmados			
Según el 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>[†] Acontecimientos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza. N= número total de pacientes incluidos en la población según el protocolo.</p> <p>Según el protocolo: todos los acontecimientos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días posteriores a 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 acontecimientos confirmados hasta la finalización del estudio (lo que incluyó a pacientes que pudieron haber estado expuestos a intervenciones que no eran del estudio tras la interrupción del tratamiento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17.412 pacientes en tratamiento con etoricoxib y 17.289 condiclofenaco.</p>			

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

Acontecimientos cardiorrenales:

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 acontecimientos adversos relacionados con la hipertensión fue estadística y significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco. La incidencia de acontecimientos adversos de insuficiencia cardiaca congestiva (abandonos y acontecimientos graves) se produjo en tasas similares con etoricoxib 60 mg comparado con diclofenaco 150 mg, pero fue mayor para etoricoxib 90 mg comparado con diclofenaco 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg frente a diclofenaco 150 mg en la cohorte de artrosis del MEDAL). La incidencia de acontecimientos adversos confirmados de insuficiencia cardiaca congestiva (acontecimientos que fueron graves y que requirieron hospitalización o acudir al servicio de Urgencias) no fue significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg, y este efecto fue dosis dependiente.

La incidencia de abandonos por acontecimientos adversos relacionados con edema fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg y este efecto fue dosis dependiente (estadísticamente significativo para etoricoxib 90 mg, pero no para etoricoxib 60 mg).

Los resultados cardiorrenales para EDGE y EDGE II fueron coherentes con los descritos para el estudio MEDAL.

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

Resultados de tolerabilidad gastrointestinal del programa MEDAL:

En cada uno de los tres estudios que componen el programa MEDAL, se observó una tasa significativamente menor de abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos GI clínicos (p. ej., dispepsia, dolor abdominal, úlcera), con etoricoxib comparado con diclofenaco. Las tasas de abandonos por

acontecimientos adversos GI clínicos, por 100 pacientes-año, durante el periodo entero del estudio fueron las siguientes: 3,23 con etoricoxib y 4,96 con diclofenaco en el estudio MEDAL; 9,12 con etoricoxib y 12,28 con diclofenaco en el estudio EDGE; y 3,71 con etoricoxib y 4,81 con diclofenaco en el estudio EDGE II.

Resultados de seguridad gastrointestinal del programa MEDAL:

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

Las tasas por 100 pacientes-año de acontecimientos clínicos confirmados del tracto GI 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 diclofenaco, lo que origina un riesgo relativo de 0,69 (IC al 95%: 0,57, 0,83).

Se evaluó la tasa de acontecimientos del tracto GI superior confirmados en los 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] acontecimientos por 100 pacientes-año con etoricoxib y diclofenaco, respectivamente).

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

Resultados de seguridad hepáticos del programa MEDAL:

Etoricoxib se asoció a una tasa menor, de manera estadísticamente significativa, de abandonos por acontecimientos adversos hepáticos que diclofenaco. 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 diclofenaco, abandonaron debido a las experiencias adversas hepáticas. La tasa por 100 pacientes-año fue de 0,22 para etoricoxib y de 1,84 para diclofenaco (el valor p fue $< 0,001$ para etoricoxib frente a diclofenaco). No obstante, la mayoría de las experiencias 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 acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves confirmados entre los pacientes tratados con etoricoxib ≥ 60 mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

Datos adicionales de seguridad gastrointestinal

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

Estudio de la función renal en personas de edad avanzada

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, se ha demostrado que el etoricoxib no es genotóxico. El etoricoxib no fue carcinogénico en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares tiroideas con > 2 veces la dosis diaria humana (90 mg), según la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante dos años aproximadamente. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares tiroideas observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas que está relacionado con la inducción de las enzimas hepáticas del CYP. No se ha demostrado que el etoricoxib provoque una inducción de la enzima hepática CYP3A en el ser humano.

En las ratas, la toxicidad gastrointestinal del etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición.

En el estudio sobre toxicidad de 14 semanas de duración, el etoricoxib provocó úlceras gastrointestinales con exposiciones superiores a las observadas en el ser humano con la dosis terapéutica. En el estudio sobre toxicidad de 53 y 106 semanas de duración, también se observaron exposiciones comparables a las observadas en el ser humano con la dosis terapéutica. En perros se observaron anomalías renales y gastrointestinales con exposiciones elevadas.

El etoricoxib no fue teratógeno en los estudios sobre toxicidad para la reproducción realizados en ratas con 15 mg/kg/día (lo que representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria en el ser humano [90mg], según la exposición sistémica). En conejos se observó un aumento relacionado con el tratamiento de malformaciones cardiovasculares con niveles de exposición inferiores a la exposición clínica con la dosis diaria humana (90 mg). No obstante, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos se produjo un aumento dependiente de la dosis de abortos postimplantacionales con exposiciones superiores o iguales a 1,5 veces la exposición humana.

El etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes con concentraciones de aproximadamente el doble de las plasmáticas. Tras la exposición de las crías a la leche de las madres lactantes a las que se les administró etoricoxib durante la lactancia se produjo un descenso del peso de las crías.

Posología y forma de administración

Dado que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con osteoartrosis.

Artrosis

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con un alivio insuficiente de los síntomas, el incremento de la dosis a 60 mg una

vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al 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 al 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, únicamente se debe utilizar etoricoxib durante el periodo sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. En los ensayos clínicos realizados sobre la artritis gotosa aguda se administró etoricoxib durante 8 días.

Dolor postoperatorio tras cirugía dental

La dosis recomendada es de 90 mg, una vez al día, durante un período máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia postoperatoria además de etoricoxib durante el periodo de tres días de tratamiento.

Las dosis superiores a las recomendadas en cada indicación no han demostrado una eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para el tratamiento de la artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para el tratamiento de la artritis reumatoide y para la espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.

La dosis para el tratamiento de la gota aguda no debe superar los 120 mg al día, durante un período máximo de 8 días de tratamiento.

La dosis para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un período máximo de 3 días de tratamiento.

Forma de administración

Cracox se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos.

La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si se administra Cracox sin alimentos, lo que se debe tener en cuenta cuando sea necesario un alivio sintomático rápido.

Edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como ocurre con otras drogas, se debe tener precaución en pacientes ancianos (ver Advertencias y Precauciones)

Insuficiencia hepática

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

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada y se recomienda precaución.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh ≥ 10); por tanto, su uso está contraindicado en tales pacientes.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. El uso de Etoricoxib está contraindicado en pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min

Pacientes pediátricos

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Contraindicaciones

Etoricoxib está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con úlcera péptica activa o hemorragias gastrointestinales (GI).

Pacientes que desarrollaron signos de broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico luego de administración de ácido acetilsalicílico (aspirina) o de otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Embarazo y lactancia

Pacientes con disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).

Pacientes con clearance de creatinina renal estimado <30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de 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 complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)), algunos de los cuales resultaron fatales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs, con los de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico

concomitantemente, o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceraciones o hemorragia GI.

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

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de drogas inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociada con un riesgo de eventos tromboticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para sufrir eventos cardiovasculares (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 acetil- salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario.

Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarias.

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de Etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal,

insuficiencia cardiaca no compensada o cirrosis. En tales pacientes se debe considerar el monitoreo la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con Etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluido Etoricoxib, pueden estar asociadas con la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente.

Se debe actuar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con Etoricoxib.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con Etoricoxib. Se debe monitorear la presión arterial durante las dos semanas luego de iniciado el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Si la presión arterial se eleva significativamente, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se informaron elevaciones de la alanino 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 del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser monitoreado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con Etoricoxib.

Efectos en embarazo

El uso de Cracox está contraindicado en embarazo.

A partir de las 20 semanas de embarazo puede ocasionar disfunción renal fetal, oligohidramnios y alteración de la función renal neonatal.

Esto puede ocurrir poco tiempo después del inicio del tratamiento y es usualmente reversible luego de suspenderlo.

Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de Etoricoxib.

Efectos generalidades

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

Se debe actuar con precaución cuando se inicie el 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 necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización.

Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de padecer estas reacciones en las etapas iniciales de las terapias y a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo Etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente Etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

No se recomienda el uso de Etoricoxib, como el de cualquier droga con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales:

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de Etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitoriarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días de tratamiento o cuando se realice un cambio en la dosis de Etoricoxib

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

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman Etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores 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 debe considerarse el monitoreo de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y luego en forma periódica.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, Etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad

antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con Etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de Etoricoxib solo.

No se recomienda la administración concomitante de Etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico *superiores* a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con Etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitoriarse la función renal cuando Etoricoxib y cualquiera de estas drogas se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de Etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

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

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de Etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez 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 reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas

de metotrexato o el clearance renal. En un estudio, Etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, Etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el clearance renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorear adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente Etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona durante 21 días aumentó el ABC 0-24h del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, incrementó entre 50 y 60 % el ABC 0-24h en estado de equilibrio del EE. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con Etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de eventos adversos asociados a anticonceptivos orales (acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de Etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de PREMARIN) durante 28 días, incrementó el estado de equilibrio del ABC 0-24h de la estrona conjugada (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%). El efecto de la posología crónicas recomendada de Etoricoxib (30, 60 y 90mg) no fue estudiada. El efecto de Etoricoxib 120 mg en la exposición (ABC 0-24h) 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 PREMARIN en combinación con Etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con Etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de reacciones adversas asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, Etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: Etoricoxib 120 mg administrado una vez por durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el ABC 0-24h plasmático del estado estable ni la eliminación renal de digoxina. Se observó un incremento la Cmax de digoxina (aproximadamente del 33%). Tal aumento no resulta generalmente importante

para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitoreados cuando se administren concomitantemente Etoricoxib y digoxina.

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y demostró incrementar las concentraciones séricas de etinilestradiol. Si bien el conocimiento actual sobre los efectos de sulfotransferasas múltiples es limitado, y aunque se está investigando las consecuencias clínicas para varias drogas puede resultar prudente actuar con cuidado al administrar Etoricoxib concomitantemente con otras drogas metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (salbutamol y minoxidil orales).

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no se prevee que Etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración diaria de Etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, evaluada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Etoricoxib

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

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

Rifampicina: la administración conjunta de Etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de Etoricoxib. Tal interacción puede resultar

en la recurrencia de los síntomas cuando Etoricoxib se administra conjuntamente

con rifampicina. Si bien esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de Etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

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 en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras drogas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de Etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si Etoricoxib es excretado o no en leche materna, si es excretado en la leche de ratas lactantes. No se debe usar Etoricoxib durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se realizó ningún estudio sobre el efecto de Etoricoxib sobre la capacidad para conducir o de operar máquinas. Sin embargo, aquellos pacientes que reciben Etoricoxib y experimenten mareo, vértigo o somnolencia, no deben conducir vehículos ni operar maquinarias.

Reacciones adversas

La seguridad de Etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (se trataron aproximadamente 600 pacientes con osteoartrosis o artritis reumatoide durante un año o más).

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

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes Etoricoxib 120 mg una vez por día durante ocho días. El perfil de reacciones adversas en este estudio fue similar en términos generales al reportado en los estudios combinados de osteoartrosis, artritis reumatoide y dolor lumbar crónico.

En el conjunto de datos obtenidos del programa de seguridad de cardiovascular de tres estudios controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes fueron tratados por osteoartrosis o artritis reumatoide (AR) con Etoricoxib (60 mg ó 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses.

En los ensayos clínicos llevados a cabo sobre el dolor posquirúrgico odontológico agudo, que incluyeron a 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos estudios fue por lo general semejante al comunicado en los estudios combinados sobre artrosis, AR y lumbago crónico.

Clasificación de reacciones adversas

En estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con osteoartrosis, artritis reumatoide, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante tratados con Etoricoxib 30, 60 ó 90 mg durante un máximo de 12 semanas, o en la experiencia post-comercialización:

[Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: osteítis alveolar

Poco frecuentes: gastroenteritis, infección de vías respiratorias altas, infección urinaria.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuente: hipersensibilidad \neq β

Rara: angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides lo que incluye shock \neq anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: edema/retención de líquidos.

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones

Raras: confusión \neq , inquietud \neq

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, cefalea.

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

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus, vértigo.

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: palpitaciones, arritmia \neq

Poco frecuentes: fibrilación auricular, taquicardia \neq , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho \neq , infarto de miocardio \S

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular \S , accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva \neq , vasculitis \neq

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: broncoespasmo‡

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: dolor abdominal

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal

Poco frecuentes: distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas (incluso perforación y hemorragia gastrointestinal), síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: ALT elevada, AST elevada

Raras: hepatitis‡

Raras†: insuficiencia hepática‡, ictericia‡

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: equimosis.

Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción, eritema‡, urticaria‡

Raras†: síndrome de Stevens-Johnson‡, necrólisis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡

Trastornos musculoesqueléticos, de los tejidos conjuntivos y óseos:

Poco frecuentes: calambre/espasmos musculares, rigidez/dolor musculoesquelético.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: proteinuria, creatinina elevada en el suero, fallo renal/insuficiencia renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome pseudogripales.

Poco frecuentes: dolor torácico.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, aumento de la concentración de ácido úrico

‡ Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia poscomercialización. Su frecuencia notificada se ha calculado según la frecuencia más alta observada en los datos de los ensayos clínicos agrupados por indicación y por dosis autorizada.

† La categoría de la frecuencia «Raras» se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, septiembre de 2009) basándose en un límite superior estimado del intervalo de confianza del 95 % para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Etoricoxib en el análisis de los datos de la fase III agrupados por dosis e indicación (n = 15.470).

β La hipersensibilidad incluye los términos «alergia», «alergia medicamentosa», «hipersensibilidad medicamentosa», «hipersensibilidad», «hipersensibilidad NEOM», «reacción de hipersensibilidad» y «alergia no especificada».

§ Según el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, los inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, lo que incluye el infarto de miocardio y el ictus.

Según los datos existentes, el aumento absoluto del riesgo de estos acontecimientos es poco probable que supere el 1 % al año (poco frecuentes).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINE que no pueden excluirse para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CRACOX a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE: 03327-452629 Internos: 104-109.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosis

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de Etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con Etoricoxib,

aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron.

Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de Etoricoxib (eventos gastrointestinales, eventos cardiorenales).

En caso de sobredosis resulta razonable emplear las medidas de soporte habituales, retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorear clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.

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

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones"

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C

Presentación

CRACOX 60 Y 90

En envases con: 10, 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CRACOX 120

En envases con: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°55.812

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 - B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Bs. As.

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaboración: Hipólito Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A.

Acondicionamiento: La Paz 1151, San Isidro, Provincia de Bs. As.

República Argentina

Elaborado en:

Fecha de última revisión:/..../....



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - prospectos - Certificado N55.812.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:45:57 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

CRACOX 60, 90 y 120

ETORICOXIB 60 mg, 90 mg y 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

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.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Cracox y para qué se utiliza

Cracox contiene el principio activo etoricoxib.

Etoricoxib pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores selectivos de la COX-2, que pertenecen a una familia de medicamentos

denominados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Se utiliza para:

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

¿Qué es la artrosis?

La artrosis es una enfermedad de las articulaciones que provoca la ruptura gradual del cartílago que amortigua los extremos de los huesos, lo que provoca hinchazón (inflamación), dolor, sensibilidad a la palpación, rigidez e incapacidad.

¿Qué es la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de larga duración de las articulaciones que causa dolor, rigidez, hinchazón y pérdida progresiva de la movilidad de las articulaciones afectadas. También puede causar inflamación en otras zonas del organismo.

¿Qué es la gota?

La gota es una enfermedad con ataques repentinos y recurrentes de inflamación muy dolorosa y enrojecimiento de las articulaciones, que se origina por el depósito de cristales minerales en la articulación.

¿Qué es la espondilitis anquilosante?

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cracox

No tome Cracox

- si es alérgico al etoricoxib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo la

aspirina y los inhibidores de la COX-2 (consulte el apartado Posibles efectos adversos de la sección 4).

- si actualmente tiene una úlcera o una hemorragia de estómago o duodenal.
- si padece una enfermedad grave del hígado.
- si padece una enfermedad grave del riñón.
- si está o podría estar embarazada o se encuentra en el período de lactancia (consulte el apartado *Embarazo, lactancia y fertilidad*).
- si tiene menos de 16 años de edad.
- si padece una 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 si no está seguro/a de si su tensión arterial está controlada adecuadamente)
- si su médico le ha diagnosticado algún trastorno cardíaco, como una insuficiencia cardíaca (moderada o grave), angina de pecho (dolor torácico)
- si ha padecido un infarto de miocardio, le han practicado una revascularización quirúrgica, ha padecido una enfermedad arterial periférica (circulación deficiente en las piernas o los pies debido al estrechamiento o al bloqueo de las arterias)
- si ha tenido algún tipo de ictus (como un accidente isquémico transitorio o AIT). El etoricoxib puede aumentar ligeramente el riesgo de que padezca un infarto de miocardio y un ictus, y es por esto que no se debe utilizar en aquellos pacientes que ya hayan padecido problemas de corazón o un ictus.

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

Advertencias y precauciones

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

- Tiene antecedentes de hemorragia o úlcera de estómago.
- Está deshidratado, por ejemplo, como consecuencia de episodios prolongados de vómitos o diarrea.
- Tiene hinchazón por retención de líquidos.
- Tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca o cualquier otro tipo de

cardiopatía.

- Tiene antecedentes de hipertensión arterial. Etoricoxib puede aumentar la tensión arterial en algunas personas, en especial cuando se toman dosis altas, y su médico querrá comprobar su tensión arterial de vez en cuando.
- Tiene algún antecedente de enfermedad del hígado o el riñón.
- Le están tratando una infección. Etoricoxib puede enmascarar o encubrir la fiebre, que es un signo de infección.
- Padece diabetes, colesterol alto o es fumador, ya que estos trastornos pueden aumentar el riesgo de padecer una enfermedad del corazón.
- Es una mujer que está intentando quedarse embarazada.
- Es una persona de edad avanzada (es decir, tiene más de 65 años de edad).

Si no está seguro de si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, **hable con su médico antes de tomar Cracox** para comprobar si este medicamento es adecuado para usted

Etoricoxib funciona igual de bien en pacientes adultos de edad avanzada y en los adultos más jóvenes. Si tiene más de 65 años de edad, su médico querrá someterle a un control adecuado. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Toma de Cracox con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, es posible que su médico desee controlarle para comprobar que los medicamentos que toma actúan adecuadamente una vez que empiece a tomar Cracox:

- Medicamentos que hacen su sangre menos espesa (anticoagulantes) como la warfarina.

- Rifampicina (un antibiótico).
- Metotrexato (un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmunitario y que se emplea a menudo en la artritis reumatoide).
- Ciclosporina o tacrolimus (medicamentos empleados para suprimir el sistema inmunitario).
- Litio (un medicamento empleado para tratar algunos tipos de depresión).
- Medicamentos empleados para ayudar a controlar la tensión arterial alta y la insuficiencia cardíaca denominados inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina, entre otros, enalapril, ramipril, losartán y valsartán.
- Diuréticos (comprimidos para eliminar líquidos).
- Digoxina (un medicamento para la insuficiencia cardíaca y el ritmo irregular del corazón).
- Minoxidilo (un medicamento empleado para tratar la hipertensión).
- Comprimidos o solución oral de salbutamol (un medicamento para el asma).
- Anticonceptivos orales (la combinación puede aumentar el riesgo de padecer efectos adversos).
- Tratamiento hormonal sustitutivo (la combinación puede aumentar el riesgo de padecer efectos adversos).
- Aspirina. El riesgo de padecer úlceras de estómago es mayor si toma etoricoxib con aspirina.

Aspirina para la prevención de infartos de miocardio o de ictus:

Etoricoxib se puede tomar con **dosis bajas** de aspirina. Si actualmente está tomando dosis bajas de aspirina para prevenir los infartos de miocardio o un ictus, no debe dejar de tomar aspirina sin haber hablado primero con su médico.

Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

No tome **dosis elevadas** de aspirina o de otros antiinflamatorios mientras esté tomando etoricoxib.

Toma de Cracox con alimentos

La aparición del efecto de etoricoxib puede ser más rápida si se administra sin alimentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No debe utilizarse etoricoxib durante el embarazo. Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si se queda embarazada, deje de tomar este medicamento y consulte a su médico. Consulte a su médico si tiene dudas o si necesita más información.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Si está en el período de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar etoricoxib. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con etoricoxib.

Fertilidad

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

Conducción y uso de máquinas

En algunos pacientes que toman etoricoxib se han notificado casos de mareo y somnolencia. No conduzca si experimenta mareo o somnolencia. No utilice herramientas ni máquinas si experimenta mareo o somnolencia.

3. Cómo tomar Cracox

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 etoricoxib 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.

Este medicamento está disponible en distintas dosis y, dependiendo de su enfermedad, su médico le recetará el comprimido con la dosis que sea más adecuada para usted.

La dosis recomendada es:

Artrosis

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

Artritis reumatoide

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.

Procesos que cursan con dolor agudo

Únicamente se debe usar etoricoxib durante el período de dolor agudo.

Gota

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día, que únicamente se debe utilizar durante el período de dolor agudo, restringida a un máximo de 8 días de tratamiento.

Dolor postoperatorio tras cirugía dental

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

Pacientes con problemas de hígado

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

Si tiene una enfermedad **moderada** del hígado, no debe tomar más de **30 mg**

al día.

Uso en niños y adolescentes

No debe administrarse los comprimidos de etoricoxib en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Pacientes mayores de 65 años

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años. Como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Cracox se toma por vía oral. Tome los comprimidos una vez al día.

Cracox se puede tomar acompañado o no de alimentos.

Si toma más Cracox del que debe

No debe tomar nunca más comprimidos que los que le recomiende su médico. Si toma demasiados comprimidos de etoricoxib, busque atención médica inmediatamente.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones"

Si olvidó tomar Cracox

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

Si interrumpe el tratamiento con Cracox

Es importante que siga tomando Cracox, a menos que su médico le indique que puede interrumpir el tratamiento.

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

- Dificultad para respirar, dolor torácico, hinchazón de los tobillos o si estos empeoran.
- Amarilleamiento de la piel y los ojos (ictericia), ya que estos son signos de problemas del hígado.
- Dolor de estómago intenso o continuo o heces negras.

Una reacción alérgica, que puede incluir trastornos de la piel, como úlceras o vesiculación, o hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta que puede provocar una dificultad para respirar.

Durante el tratamiento con Cracox se pueden producir los efectos adversos siguientes:

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

dolor de estómago

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alvéolo seco (inflamación y dolor tras una extracción dental)
- hinchazón de las piernas o los pies por una retención de líquidos (edema)
- mareo, cefalea
- palpitaciones (latido del corazón rápido o irregular), ritmo cardíaco irregular (arritmia)
- presión arterial elevada
- sibilancias o respiración difícil (broncoespasmo)
- estreñimiento, gases (flatulencia), gastritis (inflamación de la mucosa del estómago)

- ardor de estómago, diarrea, indigestión (dispepsia)/malestar de estómago, náuseas, sensación de mareo (vómitos), inflamación del esófago, úlceras bucales
- variaciones de los resultados de los análisis de sangre relacionados con el hígado
- hematomas
- debilidad y fatiga, síntomas pseudogripales

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

- gastroenteritis (inflamación del tracto gastrointestinal que afecta tanto al estómago como al intestino delgado/catarro gástrico), infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria
- cambios en los resultados de laboratorio (número disminuido de glóbulos rojos, número disminuido de glóbulos blancos, descenso de plaquetas)
- hipersensibilidad (una reacción alérgica que incluye la aparición de habones, que puede ser lo suficientemente grave como para precisar asistencia médica inmediata)
- apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso
- 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
- acúfenos, vértigo (sensación de estar girando mientras se está quieto)
- ritmo cardíaco anómalo (fibrilación auricular), frecuencia cardíaca rápida, insuficiencia cardíaca, sensación de opresión, presión o pesadez en el pecho (angina de pecho), infarto de miocardio
- rubefacción, ictus, accidente isquémico transitorio, aumento grave de la tensión arterial, inflamación de los vasos sanguíneos
- tos, dificultad respiratoria, hemorragia nasal
- distensión abdominal, cambios en los hábitos intestinales, boca seca, úlcera de estómago
- inflamación de la mucosa del estómago que puede llegar a ser grave y que

puede producir hemorragias

- síndrome de colon irritable, inflamación del páncreas
- hinchazón de la cara, erupción o picor cutáneos, enrojecimiento de la piel
- calambres o espasmos musculares, dolor o rigidez musculares
- concentraciones elevadas de potasio en sangre, variaciones de los resultados de los análisis de sangre u orina relacionados con los riñones, trastornos renales graves
- dolor torácico

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- angioedema (una reacción alérgica acompañada de hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta que puede provocar dificultad respiratoria o para tragar, que puede ser lo suficientemente grave como para precisar asistencia médica inmediata, reacciones anafilácticas o anafilactoides, incluso shock (una reacción alérgica grave que precisa asistencia médica inmediata)
- confusión, inquietud
- problemas de hígado (hepatitis)
- concentraciones sanguíneas bajas de sodio
- insuficiencia hepática; amarilleamiento de la piel y los ojos (ictericia)
- reacciones cutáneas graves

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CRACOX a la Dirección Técnica de Microsules Argentina, TE 03327 452629.

En forma alternativa esta información puede ser reportada ante ANMAT.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Conservación de Cracox

Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes y año que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

CRACOX 60

Etoricoxib 60 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 60 mg, Celulosa microcristalina PH 101 62 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 6 mg, *Opadry II HP 85F28751 5,98 mg (*Alcohol polivinílico 2,392 mg, Dióxido de titanio 1,495 mg, Polietilenglicol 3000 1,208 mg, Talco 0,885 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,02 mg

CRACOX 90

Etoricoxib 90 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 90 mg, Celulosa microcristalina PH 101 93 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 9 mg, Estearato de magnesio 9 mg, *Opadry II HP 85F28751 8,91 mg (*Alcohol polivinílico 3,564 mg, Dióxido de titanio 2,228 mg, Polietilenglicol 3000 1,800 mg, Talco 1,318 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,09 mg

CRACOX 120

Etoricoxib 120 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 120 mg, Celulosa microcristalina PH 101 124 mg, Povidona K 30 6 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 12 mg, *Opadry II HP 85F28751 11,60 mg (*Alcohol polivinílico 4,640 mg, Dióxido de titanio 2,900 mg, Polietilenglicol 3000 2,343 mg, Talco 1,717 mg), Óxido de Hierro amarillo 0,40 mg

Presentación

CRACOX 60 y 90

En envases con: 10, 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CRACOX 120

En envases con: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°55.812

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 - B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Bs. As.

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaboración: Hipólito Yrigoyen 3769/71, C.A.B.A.

Acondicionamiento: La Paz 1151, San Isidro, Provincia de Bs. As.

República Argentina

Fecha de última revisión:/..../....



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-28566165- MICROSULES - inf pacientes - Certificado N55.812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 15:46:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 15:46:10 -03:00