



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 2519**

**BUENOS AIRES, 14 MAY 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015628-09-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARCOXIA / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60mg – 90mg – 120mg, aprobada por Certificado N° 50.649.

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

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

Que a fojas 149 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 25191**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARCOXIA / ETORICOXIB, aprobada por Certificado N° 50.649 y Disposición N° 0587/03, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 47 a 67, 68 a 88 y 89 a 109.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0587/03 los prospectos autorizados por las fojas 47 a 67, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.649 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN N° 2519**

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015628-09-0

DISPOSICION N°

js

**2519**

**DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2519 los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.649 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARCOXIA / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60mg – 90mg – 120mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0587/03 .-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011274-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 2173/09 .-	Prospectos de fs. 47 a 67, 68 a 88 y 89 a 109, corresponde desglosar de fs. 47 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 50.649 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

**14 MAY 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-015628-09-0

DISPOSICIÓN N°

js

**25191**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

2599 112

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**ARCOXIA®**

**ETORICOXIB**

**Comprimidos Recubiertos**

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

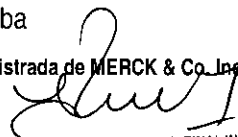
**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de 60 mg; 90 mg y 120 mg contiene:

	mg/ comp.	mg/ comp.	mg/ comp.
Etoricoxib	60,00	90,00	120,00
Fosfato dibásico de calcio anhidro	60,00	90,00	120,00
Celulosa Microcristalina	74,00	111,00	148,00
Croscarmelosa Sódica	4,00	6,00	8,00
Estearato de magnesio	2,00	3,00	4,00
Opadry II Verde (39K11520)	8,00	--	--
(Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Triacetato de Glicerol, Laca Indigo Carmin , Oxido Ferrico Amarillo)			
Opadry II Blanco (39K18305)	--	12,00	--
(Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dioxido de Titanio, Triacetato de Glicerol)			
Opadry II Verde (39K11529)	--	--	16,00
(Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Triacetato de Glicerol, Laca Indigo Carmin , Oxido Ferrico Amarillo)			
Cera Carnauba	0,02	0,03	0,04

® Marca Registrada de MERCK & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J. EE.UU.

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

  
 Farm. Maria Natalia Riesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744



47  
118  
2519

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

**ARCOXIA**<sup>®</sup> (etoricoxib) es un miembro de una clase de medicaciones para la artritis/ analgesia, denominada Coxibs. **ARCOXIA** es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

**Según Código ATC se clasifica como: Medicamentos antiinflamatorios, antirreumáticos no esteroides - Coxibs – M01 AH05.**

**INDICACIONES:**

Los comprimidos de **ARCOXIA** 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.

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**).

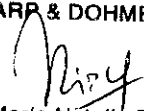
**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

**ARCOXIA** 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 **ARCOXIA** 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.

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. LIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

43  
100  
2519

***Osteoartritis***

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

***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.

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.

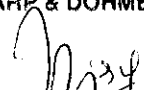
La dosis para gota aguda no debe exceder los 120 mg diarios, limitados a un máximo de 8 días de tratamiento.

***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**).

  
MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apocerada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



***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**.

La experiencia clínica resulta limitada, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en quienes se aconseja actuar con precaución. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh  $\geq 10$ ), por lo tanto, su uso está contraindicado en tales pacientes (ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

***Insuficiencia renal:***

Para pacientes con un clearance de creatinina  $\geq 30$  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**).

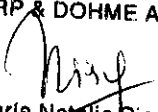
***Uso Pediátrico:***

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

**CONTRAINDICACIONES:**

Etoricoxib está contraindicado en:




  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
A poderada

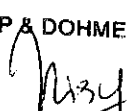
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

- 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 desarrollaron signos de 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 o puntuación de Child-Pugh  $\geq 10$ )
- pacientes con clearance de creatinina estimado <30 ml/min.
- niños y adolescentes de menos de 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 mmHg y no haya sido adecuadamente controlada.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:**

***Efectos gastrointestinales***

  
  
MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apuerada  


MERC SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Fiesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

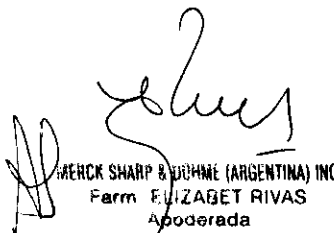
En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido casos de complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)), algunos de los cuales resultaron fatales.

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 de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceraciones o hemorragia GI.

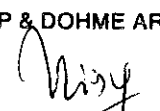
Existe un riesgo incrementado de efectos adversos gastrointestinales (ulceración u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib es tomado concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aún a dosis bajas). No se ha demostrado diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre 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 asociada con un riesgo de eventos trombóticos (especialmente IM y ACV), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse según la dosis y la duración de la exposición, deben emplearse durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria posible. Debe re-evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis (ver **POSOLOGIA, CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Fiesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



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


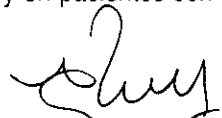
Los inhibidores selectivos de la COX-2 no constituyen un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarias (ver **INTERACCIONES 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 hemático 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 cardiaca 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 en pacientes que recibieron etoricoxib se observaron retención de líquidos, edema e hipertensión. Todas las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), incluyendo el etoricoxib, pueden estar asociadas con la aparición de insuficiencias cardíacas congestivas. Se debe actuar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente causado por cualquier motivo. Si existen pruebas

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

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.


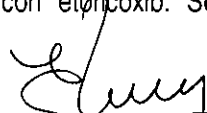
#### **Efectos hepáticos**

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.

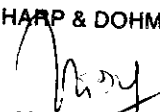
Todo paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya detectado un análisis anómalo de la función hepática, debe ser monitoreado. Si se producen signos de insuficiencia hepática o si se detectan análisis anómalos de la función hepática en forma persistente (tres veces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

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Agoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

etoricoxib en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática, o cardíaca.


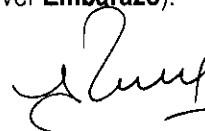
Se debe actuar con precaución al iniciar un tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento.

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**).

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aprobada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

2519

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

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**


***Interacciones farmacodinámicas***

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).**

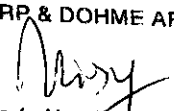
*Diuréticos, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA:* Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal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



  
MÉRCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

2519

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar el monitoreo de la función renal al inicio del tratamiento combinado, y luego 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.

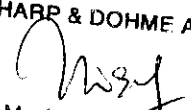
#### **Interacciones farmacocinéticas**

##### **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.

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
pooerada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Piesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



*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<sub>0-24 hs.</sub> del 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<sub>0-24 hs.</sub> 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 (Premarín 0,625 mg) durante 28 días, incrementó el estado de equilibrio del ABC<sub>0-24 hs.</sub> de la estrona conjugada (41 %), equilina (76 %), y el 17-β-estradiol (22 %). 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<sub>0-24 hs.</sub>) a los compo-

  
MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL. 14744

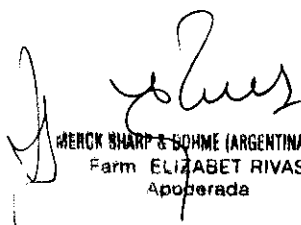
nentes estrogénicos de Premarin, fue menor a la mitad del observado cuando Premarin fue administrado solo y la dosis se incrementó de 0,625 a 1,25 mg. La relevancia clínica de estos incrementos es desconocida, y no fueron estudiadas dosis más elevadas de Premarin en combinación con etoricoxib. Estos 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.

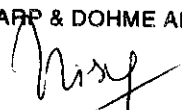
*Digoxina:* Etoricoxib 120 mg administrado una vez por día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el ABC<sub>0-24 hs</sub> plasmática en estado estable, ni la eliminación renal de digoxina. Se observó un incremento en la C<sub>max</sub> de digoxina (aproximadamente de 33%). Tal aumento no resulta 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 y minoxidil orales).

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoerada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

### ***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 la isoforma 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 **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**).

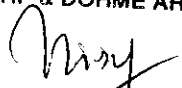
**Antiácidos:** Los antiácidos no afectan la farmacocinética de etoricoxib en un nivel clínicamente significativo.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### ***Embarazo***

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
-AFFE: ELIZABET RIVAS  
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. Maria Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

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 prostaglandínica, 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 aturdimiento, vértigo, o somnolencia mientras reciban etoricoxib no deben conducir ni operar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS:**

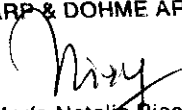
En ensayos clínicos, etoricoxib fue evaluado en cuanto a su seguridad en 7152 personas, entre las que se incluyeron aproximadamente 4614 pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante (se trataron aproximadamente 600 pacientes con osteoartritis o artritis 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.



  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aptoderada



**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

2519

61  
62

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 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* ( $\leq 1/10.000$ ) *no conocidas* (no pueden ser estimadas con la información disponible)]

**Infecciones e infestaciones:**


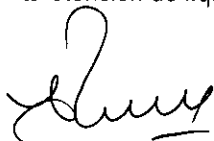
*Poco comunes:* gastroenteritis, infección de vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario.

**Trastornos del sistema inmune:**

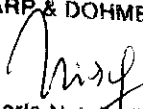
*Muy raras:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock.

**Trastornos metabólicos y de nutrición:**

*Comunes:* edema/retención de líquidos.

  
  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

*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.

***Trastornos del sistema nervioso:***

*Comunes:* aturdimiento, 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 cardíacos:***

*Comunes:* palpitaciones

*Poco comunes:* fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos en el electrocardiograma, infarto de miocardio\*.

*No conocidos:* taquicardia

***Trastornos vasculares:***

*Comunes:* hipertensión.

*Poco comunes:* rubor, accidente cerebrovascular \*, ataque isquémico transitorio.

*Muy raras:* crisis hipertensiva.

\* 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 tromboticos 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).



  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
a cargo de: ELIZABET RIVAS  
#poderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

63  
(24)

**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.

*No conocidos:* ictericia.

**Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:**

*Comunes:* equimosis.

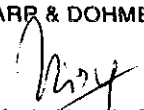
*Poco comunes:* edema facial, prurito, rash.

*Rara:* eritema

*Muy raras:* urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apostada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

**Trastornos musculoesqueléticos, de los tejidos conectivos y óseos:**

*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, , hipercalemia, disminución en el nivel de leucocitos, disminución 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.

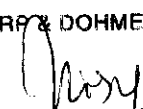
**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



2519

65  
66

adversas en la mayoría de los casos. Las reacciones adversas mas frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad del etoricoxib (Ej. 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:**

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

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30° C**

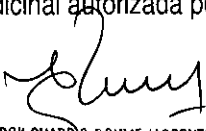
**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

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

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

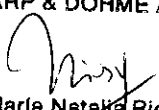
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada



**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744

2519

Certificado N° 50.649

**Director Técnico:**

María Natalia Riesco – Farmacéutica

**Importado y Comercializado por:**

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

**Av. del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires**

---

**Fabricado en Estados Unidos por:**

**MERCK & Co. Inc.**

**2778 South East Side Highway**

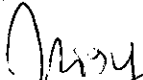
**Elkton, VA 22827 – ESTADOS UNIDOS**

---

EUSPC-ACX-T-072009

  
  
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC**  
**Farm. ELIZABET RIVAS**  
**Apoderada**

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC**

  
**Farm. María Natalia Riesco**  
**DIRECTORA TÉCNICA**  
**MATRICULA NACIONAL 14744**