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

DISPOSICIÓN Nº 7298

BUENOS AIRES, 26 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013139-11-7 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, 30 mg; 60 mg; 90 mg; 120 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 205 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARCOXIA / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg; 60 mg; 90 mg; 120 mg, aprobada por Certificado Nº 50.649 y Disposición Nº 0587/03, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 76 a 141.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0587/03 los prospectos autorizados por las fojas 76 a 97, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

DISPOSICIÓN N° 7298

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 3º. - 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 Nº 50.649 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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 Nº 1-0047-0000-013139-11-7

DISPOSICIÓN Nº 7298

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

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7298 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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, 30 mg; 60 mg; 90 mg; 120 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 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° 2519/10.-	Prospectos de fs. 76 a 141, corresponde desglosar de fs. 76 a 97.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Autorización Nº 50.649 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 26 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-013139-11-7

DISPOSICIÓN Nº 7298

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

nc

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ARCOXIA®

ETORICOXIB

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de 30 mg, 60 mg; 90 mg y 120 mg contiene:

	mg/ comp	mg/ comp.	mg/ comp.	mg/ comp.
Etoricoxib	30.00	60,00	90,00	120,00
Fosfato dibásico de calcio anhidro	30.00	60,00	90,00	120,00
Celulosa Microcristalina	37.00	74,00	111,00	148,00
Croscarmelosa Sódica	2.00	4,00	6,00	8,00
Estearato de magnesio	1.00	2,00	3,00	4,00
Opadry II Verde (Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Triacetato de Glicerol, Laca Índigo Carmín , Oxido Ferrico Amarillo)	4.00	-	-	-
Opadry II Verde (39K11520) (Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Triacetato de Glicerol, Laca Índigo Carmín , Oxido Ferrico Amarillo)	-	8,00	--	--
Opadry II Blanco (39K18305) (Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dioxido de Titanio, Triacetato de Glicerol)	-	--	12,00	--
Opadry II Verde (39K11529) (Lactosa Monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de Titanio, Triacetato de Glicerol, Laca Indigo Carmin , Oxido Ferrico Amarillo)	-	--	--	16,00
Cera Carnauba	0,01	0,02	0,03	0,04

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MESA DE ENTRADAS M.S.A.L. FOLIO 77

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

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. (Ver CONTRAINDICACIONES,

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Osteoartritis

La dosis recomendada es de 30 mg una vez por día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de los síntomas, un incremento de la dosis a 60 mg una vez al día puede incrementar la eficacia. En ausencia de un incremento en el beneficio terapéutico, otra terapia alternativa debe ser considerada.

Artritis reumatoidea

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

Artritis gotosa aguda

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

Espondilitis anquilosante

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

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:

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

Insuficiencia hepática:

A pesar de las indicaciones, en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez por día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), a pesar de las indicaciones, no debe excederse la dosis recomendada de 60 mg **día por medio**. También puede considerarse la administración de 30 mg una vez al día.

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

Insuficiencia renal:

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

Uso Pediátrico:

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

CONTRAINDICACIONES:

Etoricoxib está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a etoricoxib o a cualquiera de los componentes del producto. (Ver FÓRMULA)
- pacientes con úlcera péptica activa o hemorragias gastrointestinales (GI).
- pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico luego de la administración de ácido acetilsalicílico o de otras drogas antiinflamatorias no esteroides (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 ≥ 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 mm Hg y no haya sido adecuadamente controlada.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Efectos gastrointestinales

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

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

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

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociados con un riesgo de eventos trombóticos (especialmente infarto de miocardio IM y accidente cerebrovascular), 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede provocar una reducción en la formación de prostaglandina y, en forma secundaria, en el flujo sanguíneo renal, deteriorando con ello la función renal. Los pacientes con un alto riesgo de presentar tal respuesta son aquéllos con una función renal preexistente significativamente deteriorada, insuficiencia 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 esteroides (AINEs), incluyendo el etoricoxib, pueden estar asociadas con la aparición de insuficiencias cardíacas congestivas nuevas o recurrentes. Se debe actuar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, o hiper-

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

tensión, y en pacientes con edema preexistente causado por cualquier otro motivo. Si existen pruebas clínicas de deterioro de la condición en este tipo de pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, las cuales incluirán la discontinuación de etoricoxib.

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

Efectos hepáticos

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

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Generalidades

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

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

Se han reportado muy raramente casos de reacciones cutáneas severas, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, sindrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

Los comprimidos de **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 Normatizado 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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o de un antagonista de la angiotensina II con agentes que inhiben las ciclooxigenasas puede provocar un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posibles fallas renales agudas, lo cual generalmente resulta reversible. Se deben considerar tales interacciones en pacientes que reciban etoricoxib en forma concomitante con inhibidores de la ECA o con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe realizar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante, y posteriormente en forma periódica.

Ácido acetilsalicílico: En un estudio realizado en sujetos sanos en estado estable, etoricoxib 120 mg una vez por día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiagregante del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez por día). Etoricoxib puede ser utilizado en forma concomitante con el ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas como profilaxis cardiovascular (ácido acetilsalicílico a dosis bajas). Sin embargo, la administración concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis bajas con etoricoxib puede resultar en un aumento de la tasa de ulceración gastrointestinal, o en otras complicaciones, respecto al uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib y dosis de ácido acetilsalicílico *por encima* de las administradas como profilaxis cardiovascular, o con otros AINEs. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Ciclosporina y tacrólimo: Si bien esta interacción no se estudió con etoricoxib, la coadministración de ciclosporina o tacrólimo con cualquier AINE puede incrementar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o del tacrólimo. Cuando se utilicen en combinación etoricoxib y cualquiera de dichas drogas debe monitorearse la función renal.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otras drogas

Litio: Los AINEs disminuyen la secreción renal de litio y, por lo tanto, incrementan los niveles plasmáticos de dicha droga. De ser necesario, se recomienda monitorear estrechamente el nivel de litio en sangre, ajustar la dosis de litio mientras se administre la combinación y cuando se retire el AINE.

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

Anticonceptivos orales: La administración de etoricoxib 60 mg con un anticonceptivo oral conteniendo 35 μg de etinil estradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona, durante 21 días incrementó el $ABC_{0\text{-}24\ hs.}$ del estado estacionario EE en un 37 %. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, ya sea en forma concomitante o con una separación de 12 horas, incrementó entre 50 y 60 % el $ABC_{0\text{-}24\ hs}$ en estado de equilibrio del EE. El incremento en la concentración de EE se debe tener en cuenta al seleccionar cualquier anticonceptivo oral para utilizar junto con etoricoxib. Un aumento en la exposición a EE puede aumentar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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 $_{0\text{-}24\ hs}$ medio del estado estacionario de la estrona (41 %), equilina (76 %), y el 17-β-estradiol (22 %) no conjugados. El efecto de la posología crónica recomendada de etoricoxib (30, 60 y 90 mg) no fue estudiado. El efecto de etoricoxib 120 mg en la exposición (ABC $_{0\text{-}24\ hs}$) a los componentes estrogénicos de Premarín, fue menor a la mitad del observado cuando Premarín 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 Premarín en combinación con etoricoxib. Estos incrementos en las concentraciones estrogénicas deben considerarse al seleccionar la terapia de reemplazo hormonal post-menopáusica a utilizar con etoricoxib, ya que el incremento a la exposición ante estrógenos puede también incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas a la terapia de reemplazo hormonal.

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

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

7298
Restricted Confidential limited access
A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTR

Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente de SULT1E1, y demostró incrementar las concentraciones séricas de etinil estradiol. Si bien el conocimiento actual sobre los efectos de las sulfotransferasas múltiples es limitado, y aunque se están investigando las consecuencias clínicas para varias drogas, puede resultar prudente actuar con cuidado al administrar etoricoxib en forma concurrente con otras drogas metabolizadas primariamente por las sulfotransferasas humanas (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP

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

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de etoricoxib

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

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

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

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad en la reproducción. Se desconoce el potencial de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, como cualquier otra droga que inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**). Si una mujer quedara embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de etoricoxib.

Lactancia

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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**).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

En estudios clínicos, el perfil de efectos indeseables fue similar en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea tratados con etoricoxib durante un año o más.

En un estudio clínico en pacientes con artritis gotosa aguda, los pacientes fueron tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de experiencias adversas en este estudio fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados de osteoartritis, artritis reumatoidea y dolor lumbar crónico.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

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

En estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia superior a placebo en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante tratados con etoricoxib 30mg, 60 mg o 90 mg durante un máximo de 12 semanas, o en los estudios del Programa MEDAL, o en la experiencia post-comercialización:

[*Muy comunes* (≥/10), *Comunes* (≥/100 <1/10) *Poco comunes* (≥/1.000,< 1/100) *Raras* (≥/10.000 ≤/1.000) *Muy raras* (< 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 de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos del sistema inmune:

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

Trastornos metabólicos y de nutrición:

Comunes: edema/retención de líquidos.

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Trastornos psiquiátricos:

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

Muy raras: confusión, alucinaciones.

No conocidas: nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: mareos, cefalea.

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

Trastornos oculares:

Poco comunes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberínticos:

Poco comunes: tinnitus, vértigo.

Trastornos cardiacos:

Comunes: palpitaciones

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

No conocidas: taquicardia, arritmia

Trastornos vasculares:

Comunes: hipertensión.

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

Muy raras: crisis hipertensiva.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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.

---

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

Muy raras: ulcera péptica incluyendo perforación y hemorragias gastrointestinales (predominante en pacientes de edad avanzada).

No conocidos: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: incremento en ALT, incremento en AST.

Muy raras: hepatitis.

Frecuencia no conocida: ictericia.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Comunes: equimosis.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Poco comunes: edema facial, prurito, rash.

Rara: eritema

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

No conocida : exantema fijo medicamentoso

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:

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

Trastornos renales y urinarios:

Poco comunes: proteinuria, incremento en los valores de creatinina sérica.

Muy raras: insuficiencia renal incluyendo fallo renal, habitualmente reversible ante la discontinuación del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Comunes: astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal.

Poco comunes: dolor de pecho.

Pruebas de laboratorio:

Poco comunes: incremento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, incremento en el nivel de creatina fosfoquinasa, hipercalemia, aumento del ácido úrico.

Raras: disminución de la concentración de sodio plasmático.

Las reacciones adversas serias que se enumeran a continuación se informaron asociadas al uso de AINEs y no se pueden descartar para etoricoxib: nefrotoxicidad incluida nefritis intersticial y síndrome nefrótico, hepatotoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática,

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MESA DE ENTRADAS A.N.M.A.T. FOLIO 96

SOBREDOSIFICACIÓN:

En los estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no mostró efectos de toxicidad significativos. Hubo reportes de sobredosificación aguda con etoricoxib, aunque no se informaron experiencias adversas en la mayoría de los casos. Las reacciones adversas mas frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad del etoricoxib (Ej. eventos gastrointestinales, eventos cardiorenales).

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 30 mg, envases conteniendo 2, 7; 14 y 28 comprimidos

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"

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted Confidential limited access

MESA DE ENTRADAS FOLIO

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.649

Director Técnico:

Sebastián Darío Goldentul – Farmaceútico.

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.

Av. del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Fabricado en Estados Unidos por:

MERCK & DOHME CORP.

2778 South East Side Highway

Elkton, VA 22827 – ESTADOS UNIDOS

WPC-MK0663-T-062011

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436