

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Viena Austria	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp and Dohme Chassusée de Waterloo 1135 B-1180 Bruselas Bélgica	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Checa	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 Postbox 581 NL 2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallin Estonia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, P.O Box 581 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 París Cedex 8 Francia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Alemania	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	VIANEX S.A. Tatoiou Street Nea Erythrea 14671 Grecia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 50 1123 Budapest Hungría	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Dinamarca	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 Inglaterra	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija Skanstes 13 Riga, LV-1013 Letonia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Lituania	UAB„Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lituania	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B – 1180 Bruselas Bélgica	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd. Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsovia Polonia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte –	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal			película	
Eslovaquia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 NL-2031 BN Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Liubliana Eslovenia	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid España	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem Países Bajos	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharpe & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	Arcoxia	90 mg	comprimidos recubiertos con película	Vía oral

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADOS
POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Introducción

El etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 (ciclooxigenasa 2) indicado para el alivio sintomático de la artrosis (30-60 mg una vez al día), la artritis reumatoide (AR, 90 mg una vez al día) y el dolor y los signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda (120 mg una vez al día).

El etoricoxib se había incluido en anteriores remisiones efectuadas al CHMP sobre la seguridad de los inhibidores selectivos de la COX-2, concluidas en 2004 y 2005. Ambos procedimientos de remisión estuvieron motivados por la seguridad de los inhibidores de la COX-2, entre ellos el etoricoxib, y se centraron especialmente en la seguridad digestiva y cardiovascular (CV). Como resultado de dichas remisiones, se actualizó la información del producto para incluir advertencias referidas al grupo farmacológico sobre el riesgo de episodios trombóticos CV, episodios digestivos y reacciones cutáneas graves con los inhibidores selectivos de la COX-2. Además de las advertencias y contraindicaciones para el grupo farmacológico, introducidas para todos los inhibidores selectivos de la COX-2, se incluyó una contraindicación específica para el etoricoxib en pacientes con hipertensión que no presentan un control suficiente de la presión arterial, al haberse constatado tasas de episodios cardiorrenales más altas que con otros inhibidores de la COX-2.

En marzo de 2006, los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de Arcoxia (etoricoxib) presentaron una solicitud de ampliación de la indicación aprobada para incluir el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA), con una dosis diaria recomendada de 90 mg. Durante la evaluación del procedimiento, se plantearon cuestiones relativas a la seguridad a largo plazo de etoricoxib 90 mg en pacientes con EA. Dado el posible aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la administración de la dosis de 90 mg de etoricoxib, Francia consideró que había que revisar el perfil de beneficio y riesgo de Arcoxia. Por consiguiente, Francia envió una notificación que fue recibida por la EMEA el 19 de septiembre de 2007 y el 20 de septiembre de 2007 se inició una remisión de conformidad con el apartado 12 del artículo 16 del Reglamento nº 1084/2003/CE de la Comisión.

El CHMP analizó los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización y derivados de ensayos clínicos, estudios de utilización del medicamento y notificaciones espontáneas de reacciones adversas al medicamento. El CHMP evaluó los datos de eficacia presentados en relación con la EA y los datos de seguridad recopilados acerca de esta enfermedad, así como en la población con artritis reumatoide, para la que está aprobada la misma dosis.

El CHMP concluyó el 26 de junio de 2008 que los datos confirman el perfil de seguridad vasculorrenal relativamente adverso y ya conocido del etoricoxib (hipertensión, edema e insuficiencia cardíaca congestiva), pero un riesgo trombótico CV similar al del diclofenaco y una cierta superioridad en cuanto a la seguridad del tubo digestivo alto frente al naproxeno y al diclofenaco (pero sin ninguna ventaja concreta en cuanto a la seguridad del tubo digestivo bajo). Apenas se dispone de datos de seguridad obtenidos en comparaciones directas con otros AINE distintos de diclofenaco y naproxeno y, por tanto, resulta difícil determinar los riesgos del etoricoxib frente a ibuprofeno, ketoprofeno y otros AINE utilizados con menos frecuencia.

Los datos sobre la utilización de medicamentos indicaron que algunos pacientes con hipertensión arterial están empezando a tomar etoricoxib. El CHMP recomienda, por tanto, que se refuerce la contraindicación en pacientes hipertensos y alerta a los profesionales sanitarios que recetan el medicamento sobre la necesidad de vigilar la presión arterial, especialmente en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento. Los profesionales sanitarios deben ser informados de estas medidas por medio de una carta de comunicación (CDPS).

Los datos obtenidos en los estudios clínicos demostraron un efecto terapéutico clínicamente significativo con la dosis de 90 mg de etoricoxib una vez al día para la EA; no obstante, algunos datos indican que las dosis más bajas también podrían tener efecto. El CHMP recomienda, por tanto, que se investiguen los estudios de determinación de dosis para concluir si el tratamiento con 60 mg una vez al día podría ser suficiente en algunos pacientes.

Tras analizar los datos disponibles, el CHMP considera que los beneficios del etoricoxib son mayores que sus riesgos en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

- El Comité examinó la remisión efectuada de conformidad con el apartado 12 del artículo 6 del Reglamento nº 1084/2003/CE de la Comisión para Arcoxia y nombres asociados.

Considerando

- que, tras examinar los datos disponibles, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de Arcoxia (etoricoxib) administrado en dosis de 90 mg para la indicación de EA es favorable; que, no obstante, se han realizado algunos cambios en las secciones de contraindicaciones y advertencias del resumen de las características del producto y el prospecto en relación con la seguridad cardiorrenal.

El CHMP ha recomendado que se conceda la modificación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos cuyos resúmenes de las características del producto, etiquetado y prospecto figuran en el Anexo III y en las condiciones estipuladas en el Anexo IV.

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 30 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 30, 60, 90 o 120 mg de etoricoxib.

Excipiente:

30 mg: lactosa 1,4 mg

60 mg: lactosa 2,8 mg

90 mg: lactosa 4,2 mg

120 mg: lactosa 5,6 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de 30 mg: Comprimidos verde azulado, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '101' en una cara y 'ACX 30' en la otra.

Comprimidos de 60 mg: Comprimidos verde oscuro, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '200' en una cara y 'ARCOXIA 60' en la otra.

Comprimidos de 90 mg: Comprimidos blancos, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '202' en una cara y 'ARCOXIA 90' en la otra.

Comprimidos de 120 mg: Comprimidos verde pálido, con forma de manzana, biconvexos, grabados con '204' en una cara y 'ARCOXIA 120' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR), la espondiloartritis anquilosante y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente (véanse las secciones 4.3, 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

<ARCOXIA> se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si <ARCOXIA> se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

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 artrosis (véanse las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Artrosis

La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

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

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. Etoricoxib 120 mg solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Espondiloartritis anquilosante

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

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:

La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para artritis reumatoide y para espondiloartritis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.

La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

Ancianos

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos. Como ocurre con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes ancianos (véase la sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 60 mg **cada dos días**; también puede considerarse la administración de 30 mg una vez al día.

La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (véanse las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 ml/min (véase la sección 5.2). El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (véanse las secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos:

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad (véase la sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (véase la sección 6.1).

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Embarazo y lactancia (véanse las secciones 4.6 y 5.3).

Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh \geq 10).

Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardiaca 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 controlada adecuadamente.

Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y 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 acetil salicílico (incluso 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 acetil salicílico (véase la sección 5.1).

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos 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 artrosis (véanse las secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración (véase la sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios (véanse las secciones anteriores, 4.5 y 5.1).

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 estos pacientes se debe considerar la monitorización de 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 esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis, ver sección 5.1. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia 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 asociarse con hipertensión más frecuente y grave 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 (ver sección 4.3) y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. 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.

General

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 ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardiaca.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, 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 postcomercialización (véase la sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose 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 (véase la sección 4.8). 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 (véase la sección 4.5).

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir (véanse las secciones 4.6, 5.1 y 5.3).

Los comprimidos de <ARCOXIA> contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

4.5 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 monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib (véase la sección 4.4).

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos 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 es generalmente 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 tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetil salicílico: 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 acetil salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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 acetil salicílico *superiores* a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs (véanse las secciones 5.1 y 4.4).

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 monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos 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 al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento 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 aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar 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 noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. 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 acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., 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, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de PREMARIN fue menos de la mitad de la observada cuando PREMARIN se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores 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 acontecimientos adversos 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 al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados 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 se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib

120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente 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, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

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

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. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que 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 (véase la sección 4.2).

Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (véase la sección 5.3). Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas 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 (véase la sección 4.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia (véanse las secciones 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 7.152 individuos, incluyendo 4.614 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondiloartritis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis 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 al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses. Los datos de seguridad y los detalles de este programa se presentan en la sección 5.1.

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib durante un período de hasta 12 semanas, en los estudios del Programa MEDAL o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondiloartritis anquilosante:

[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:

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones 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.

Muy raras: confusión, alucinaciones.

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.

Poco frecuentes: fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios no específicos del ECG, infarto de miocardio*.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión.

Poco frecuentes: rubefacción, accidente cerebrovascular*, accidente isquémico transitorio.

Muy raras: crisis hipertensivas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas.

Poco frecuentes: distensión abdominal, reflujo ácido, cambio en el patrón del movimiento intestinal, estreñimiento, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera bucal, vómito, gastritis.

Muy raras: úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal (principalmente en ancianos).

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: equimosis.

Poco frecuentes: edema facial, prurito, erupción.

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

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

Poco frecuentes: calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: proteinuria.

Muy raras: insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, normalmente reversible después de la interrupción del tratamiento (véase la sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome seudogripal.

Poco frecuentes: dolor torácico.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: aumento de ALT, aumento de AST.

Poco frecuentes: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa, descenso del hematócrito, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, aumento de la creatinina sérica, aumento del ácido úrico.

Raras: disminución del sodio en sangre.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico; hepatotoxicidad incluyendo insuficiencia hepática, ictericia y pancreatitis.

4.9 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

* Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales y trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuente).

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 (p. ej. acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorrenales).

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibes, Código ATC: M01 AH05.

Mecanismo de acción

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

En estudios clínicos de farmacología, <ARCOXIA> produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

Eficacia

En pacientes con artrosis, etoricoxib 60 mg una vez al día logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por el paciente del estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. Estudios con etoricoxib 30 mg una vez al día, demostraron una eficacia superior a placebo durante las 12 semanas de tratamiento (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg demostró una mejoría significativamente mayor que 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 artrosis de la mano.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), la administración de etoricoxib 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas.

En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a extremos de la articulación de modo comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondiloartritis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día dio lugar a la mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la función de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib al segundo día después de iniciar el tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas.

En estudios específicamente diseñados para medir el comienzo de acción de etoricoxib, el inicio de acción se produjo a los 24 minutos de la administración de la dosis.

Seguridad

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

El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, de los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, el estudio MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL fue un estudio de variables de desenlaces CV, en 17.804 pacientes con artrosis y 5.700 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 60 (artrosis) o 90 mg (artrosis y artritis) o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, sólo se registraron los acontecimientos adversos graves y los abandonos debidos a cualquier tipo de acontecimiento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib frente a diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7.111 pacientes con artrosis tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4.086 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL, 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un periodo medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De éstos, aproximadamente 12.800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este Programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. No podían participar en el estudio los pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, injerto de derivación de las arterias coronarias o intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de aspirina a dosis bajas.

Seguridad global:

No hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los acontecimientos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con etoricoxib que con diclofenaco, y este efecto fue dosis dependiente (ver resultados específicos más adelante). Los acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con diclofenaco que con etoricoxib. La incidencia de acontecimientos adversos en EDGE y EDGE II y de acontecimientos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco.

Resultados de seguridad cardiovasculares:

La tasa de acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados (acontecimientos cardiacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos), fue comparable entre etoricoxib y diclofenaco y los datos se resumen en la tabla siguiente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos trombóticos entre etoricoxib y diclofenaco en todos los subgrupos analizados, incluyendo categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos separadamente, los riesgos relativos de los acontecimientos

adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados fueron similares con etoricoxib 60 mg o 90 mg, comparados con diclofenaco 150 mg.

Tabla 1: Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)			
	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			
Por protocolo	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intención de tratar	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Acontecimientos cardiacos confirmados			
Por 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			
Por protocolo	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intención de tratar	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Acontecimientos vasculares periféricos confirmados			
Por protocolo	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intención de tratar	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)
[†] Acontecimientos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza. N= número total de pacientes incluidos en la población por protocolo. Por protocolo: todos los acontecimientos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días tras su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron < 75% de la medicación de estudio o que tomaron AINEs diferentes a los del estudio >10% del tiempo). Intención de tratar: todos los acontecimientos confirmados hasta el final del estudio (incluyendo a pacientes potencialmente expuestos a intervenciones que no son del estudio tras la interrupción del medicamento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17.412 con etoricoxib y 17.289 con diclofenaco.			

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 ancianos

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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas (T_{max}). La media geométrica del área bajo la curva (AUC_{0-24h}) fue de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución

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

Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo

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

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de etoricoxib a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar.

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una semivida de unas 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente unos 50 ml/min.

Características en los pacientes

Ancianos: la farmacocinética en ancianos (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

Sexo: la farmacocinética de etoricoxib es similar en varones y mujeres.

Insuficiencia hepática: los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib, presentaron un AUC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib **cada dos días** tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado etoricoxib 30 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh). (Véanse las secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min). (Véanse las secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).

En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos (véase la sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo

específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En la rata, la toxicidad gastrointestinal de etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio de toxicidad de 14 semanas, etoricoxib causó úlceras gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales a exposiciones comparables a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (Véanse las secciones 4.3 y 4.6).

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces las del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administraba etoricoxib durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Fosfato de calcio hidrogenado (anhidro)
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

Recubrimiento del comprimido:

Cera de carnauba
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina
Los comprimidos de 30, 60 y 120 mg también contienen laca carmín índigo (E-132) y óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frascos: Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Blisters: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

30 mg

Blisters de aluminio/aluminio en envases que contienen 7 y 28 comprimidos.

60, 90 y 120 mg

Blisters de aluminio/aluminio en envases que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 o 100 comprimidos.

Blisters de aluminio /aluminio (unidos) en envases de 50 o 100 comprimidos.

Fascos de HDPE redondos, blancos con cierre de polipropileno blanco que contienen 30 comprimidos y 2 desecantes de 1 gramo o 90 comprimidos y 1 desecante de 1 gramo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo 1 - *Para completar a nivel nacional.*]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[*Para completar a nivel nacional.*]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[*Para completar a nivel nacional.*]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[*Para completar a nivel nacional.*]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIORESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 30 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película
[Ver Anexo 1 - Para completar a nivel nacional]

Etoricoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 30 mg de etoricoxib.
Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de etoricoxib.
Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de etoricoxib.
Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de etoricoxib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 mg

7 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

60 mg – 90 mg -120mg

2 comprimidos recubiertos con película
5 comprimidos recubiertos con película
7 comprimidos recubiertos con película
10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película (unidosis)
100 comprimidos recubiertos con película (unidosis)
30 comprimidos recubiertos con película (frascos de HDPE)
90 comprimidos recubiertos con película (frascos de HDPE)

5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Frascos

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Blisters

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 30 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película
[Ver Anexo 1 - Para completar a nivel nacional]

Etoricoxib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo 1 - Para completar a nivel nacional]

MSD

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

FRASCO DE HDPE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película
[Ver Anexo 1 - Para completar a nivel nacional]

Etoricoxib

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos recubiertos con película (frascos de HDPE)
90 comprimidos recubiertos con película (frascos de HDPE)

6. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 30 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 60 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 90 mg comprimidos recubiertos con película
<ARCOXIA (ver Anexo 1)> 120 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo 1 - Para completar a nivel nacional]

Etoricoxib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es <ARCOXIA> y para qué se utiliza
2. Antes de tomar <ARCOXIA>
3. Cómo tomar <ARCOXIA>
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de <ARCOXIA>
6. Información adicional

1. QUÉ ES <ARCOXIA> Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- <ARCOXIA> pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores selectivos de la COX-2. Éstos pertenecen a una familia de medicamentos llamados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- <ARCOXIA> ayuda a reducir el dolor y la hinchazón (inflamación) en las articulaciones y músculos de personas con artrosis, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante y gota.

¿Qué es la artrosis?

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

¿Qué es la artritis reumatoide?

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

¿Qué es la gota?

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

¿Qué es la espondiloartritis anquilosante?

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

2. ANTES DE TOMAR <ARCOXIA>

No tome <ARCOXIA>:

- si es alérgico (hipersensible) a etoricoxib o a cualquiera de los demás componentes de <ARCOXIA> (véase Información adicional, sección 6)
- si es alérgico a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo la aspirina y los inhibidores de la COX-2 (véase Posibles efectos adversos, sección 4)
- si actualmente tiene una úlcera o hemorragia de estómago o duodenal
- si tiene una enfermedad grave de hígado
- si tiene una enfermedad grave de riñón
- si está o puede estar embarazada, o está dando el pecho a su hijo (véase "Embarazo y lactancia")
- si tiene menos de 16 años de edad
- si tiene enfermedad inflamatoria intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis
- si su médico le ha diagnosticado problemas cardíacos incluyendo insuficiencia cardíaca (de tipo moderado o grave), angina de pecho (dolor torácico), o si ha tenido un infarto de miocardio, revascularización quirúrgica, enfermedad arterial periférica (poca circulación en las piernas o los pies debido a arterias estrechas o bloqueadas) o cualquier tipo de infarto cerebral (incluyendo un accidente cerebral transitorio o un accidente isquémico transitorio). Etoricoxib puede aumentar ligeramente su riesgo de infarto de miocardio y de infarto cerebral, y por esto no debe usarse en aquellos pacientes que ya hayan tenido problemas de corazón o un infarto cerebral
- si tiene tensión arterial alta que no ha sido controlada con el tratamiento (consulte con su médico o enfermera si no está seguro de si su tensión arterial esta controlada adecuadamente)

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

Tenga especial cuidado con <ARCOXIA>

Si alguna de las siguientes situaciones le afecta, <ARCOXIA> puede no ser adecuado para usted o puede que necesite ser controlado regularmente mientras lo esté tomando:

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

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

<ARCOXIA> funciona igual de bien en pacientes adultos jóvenes y ancianos. Si es anciano (p. ej. mayor de 65 años), su médico querrá mantener un control adecuado de usted. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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

- medicamentos que hacen su sangre menos espesa (anticoagulantes), como warfarina
- rifampicina (un antibiótico)
- metotrexato (un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmune y a menudo usado en la artritis reumatoide)
- medicamentos utilizados para ayudar a controlar la tensión arterial alta y la insuficiencia cardíaca denominados inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de angiotensina, por ejemplo enalapril y ramipril, y losartán y valsartán
- litio (un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de depresión)
- diuréticos (comprimidos para orinar)
- ciclosporina o tacrolimus (medicamentos utilizados para suprimir el sistema inmune)
- digoxina (un medicamento para la insuficiencia cardíaca y el ritmo irregular del corazón)
- minoxidil (un medicamento utilizado para tratar la tensión arterial alta)
- comprimidos o solución oral de salbutamol (un medicamento para el asma)
- anticonceptivos orales
- terapia hormonal de sustitución
- aspirina, el riesgo de úlceras en el estómago es mayor si toma <ARCOXIA> con aspirina.
 - <ARCOXIA> puede tomarse con dosis bajas de aspirina. Si actualmente está tomando dosis bajas de aspirina para prevenir infartos de miocardio o un infarto cerebral, no debe dejar de tomar aspirina hasta que hable con su médico
 - no tome dosis altas de aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios mientras esté tomando <ARCOXIA>.

Embarazo y lactancia

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

No se sabe si <ARCOXIA> se elimina por la leche humana. Si está alimentando a su hijo al pecho o tiene previsto hacerlo, consulte a su médico antes de tomar <ARCOXIA>. Si está utilizando <ARCOXIA>, no debe alimentar al pecho a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

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

No conduzca si experimenta mareos o somnolencia.

No utilice herramientas o máquinas si experimenta mareos o somnolencia.

Información importante sobre algunos de los componentes de <ARCOXIA>

<ARCOXIA> contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que no tolera ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR <ARCOXIA>

Siga exactamente las instrucciones de administración de <ARCOXIA> indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

Tome los comprimidos de <ARCOXIA> por vía oral una vez al día. <ARCOXIA> puede tomarse con o sin alimentos.

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

Artrosis

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

Artritis reumatoide

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

Gota

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

Espondiloartritis anquilosante

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

Personas con problemas hepáticos

- Si tiene insuficiencia hepática leve, no debe tomar más de 60 mg al día.
- Si tiene insuficiencia hepática **moderada**, no debe tomar más de 60 mg **cada dos días** o 30 mg al día.

Si toma más <ARCOXIA> del que debiera

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

Si olvidó tomar <ARCOXIA>

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, <ARCOXIA> puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si desarrolla alguno de estos signos, deje de tomar <ARCOXIA> y hable con su médico inmediatamente:

- dificultad para respirar, dolor torácico o hinchazón de tobillo, o si éstos empeoran
- color amarillento de la piel y los ojos (ictericia) - éstos son signos de problemas hepáticos
- dolor de estómago intenso o continuo o sus heces adquieren un color negro
- una reacción alérgica – que puede incluir problemas en la piel como úlceras o formación de ampollas, o hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta que puede causar dificultad al respirar

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

Frecuentes (produciéndose en más de 1 de 100 y menos de 1 de 10 personas)

Debilidad y fatiga, mareo, dolor de cabeza, enfermedad tipo gripe, diarrea, gases, náuseas, indigestión (dispepsia), molestia o dolor de estómago, ardor, cambios en los análisis de sangre relacionados con su hígado, hinchazón de las piernas y/o los pies debido a la retención de líquidos (edema), tensión arterial elevada, palpitaciones, hematomas.

Poco frecuentes (produciéndose en más de 1 de 1.000 y menos de 1 de 100 personas)

Hinchazón de estómago, dolor torácico, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, infarto cerebral, mini infarto cerebral (ataque isquémico transitorio), ritmo cardiaco anómalo (fibrilación auricular), resfriado, niveles elevados de potasio en su sangre, cambios en los análisis de sangre o de orina relacionados con su riñón, cambios en los hábitos del movimiento de su intestino incluyendo estreñimiento, sequedad de boca, úlceras bucales, alteración del gusto, gastroenteritis, gastritis, úlcera de estómago, vómitos, síndrome de colon irritable, inflamación del esófago, visión borrosa, irritación y enrojecimiento ocular, hemorragia nasal, ruidos en los oídos, vértigo, aumentos o descensos del apetito, ganancia de peso, calambre/espasmo muscular, dolor/rigidez muscular, incapacidad para dormir, somnolencia, entumecimiento u hormigueo, ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, falta de respiración, tos, hinchazón de la cara, enrojecimiento, erupción o picor cutáneo, infección urinaria.

Raros (produciéndose en más de 1 de 10.000 y menos 1 de 1.000 personas)

Niveles bajos de sodio en sangre.

Muy raros (produciéndose en menos de 1 persona de 10.000)

Reacciones alérgicas (que pueden ser muy graves y requerir atención médica inmediata) incluyendo urticaria, hinchazón de la cara, labios, lengua, y/o garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar, broncoespasmo (jadeo o dificultad para respirar), reacciones cutáneas graves, inflamación de la capa interna del estómago o úlceras de estómago que pueden llegar a ser serias y pueden producir hemorragias, problemas hepáticos, problemas renales graves, aumento grave de la tensión arterial, confusión, ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE <ARCOXIA>

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice <ARCOXIA> después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Frascos: mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Blisters: conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de <ARCOXIA>

- El principio activo es etoricoxib. Cada comprimido recubierto con película contiene 30, 60, 90 o 120 mg de etoricoxib.
- Los demás componentes son:

Núcleo: fosfato de calcio hidrogenado (anhidro), croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

Recubrimiento del comprimido: cera de carnauba, lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina. Los comprimidos de 30, 60 y 120 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172, agente colorante) y laca carmín índigo (E132, agente colorante).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de <ARCOXIA> están disponibles en cuatro concentraciones:

Comprimidos recubiertos con película de 30 mg, verde azulado, con forma de manzana, biconvexos, grabados con 'ACX 30' en una cara y '101' en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 60 mg, verde oscuro, con forma de manzana, biconvexos, grabados con 'ARCOXIA 60' en una cara y '200' en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 90 mg, blancos, con forma de manzana, biconvexos, grabados con 'ARCOXIA 90' en una cara y '202' en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 120 mg, verde pálido, con forma de manzana, biconvexos, grabados con 'ARCOXIA 120' en una cara y '204' en la otra.

Tamaños de envase:

30 mg:

Tamaños de envase de 7 y 28 comprimidos en blisters.

60, 90, 120 mg:

Tamaños de envase de 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 o 100 comprimidos en blisters; o 30 y 90 comprimidos en frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo 1 - *Para completar a nivel nacional*]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
Bélgica	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgaria	ARCOXIA
República Checa	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Chipre	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Dinamarca	Arcoxia
Estonia	Arcoxia
Finlandia	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Francia	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Alemania	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Grecia	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Hungría	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
Islandia	Arcoxia

Irlanda	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italia	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Letonia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Lituania	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburgo	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Países Bajos	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Noruega	Arcoxia
Polonia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Rumania	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Eslovaquia	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Eslovenia	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
España	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Suecia	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Reino Unido	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes (ANC) asegurarán el cumplimiento de las siguientes condiciones por parte de los titulares de las autorizaciones de comercialización:

Se enviará una Comunicación Directa para Profesionales Sanitarios (CDPS) a todos los profesionales sanitarios que receten etoricoxib de acuerdo con la práctica nacional. Dicha información debe alertar a los profesionales sanitarios de los riesgos cardiorrenales asociados a Arcoxia y estar conforme con la CDPS aprobada por el CHMP.