

Nº Ref.:MT478683/13

JMC/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 25297/13

Santiago, 2 de diciembre de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Carlos Patricio Dufeu Troncoso, Responsable Técnico y D. Carlos Alberto Cicogna, Representante Legal de Merck Sharp & Dohme (i.A.) Corp., ingresada bajo la referencia Nº MT478683, de fecha de 20 de agosto de 2013, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg, Registro Sanitario Nº F-16809/13;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 20 de agosto de 2013, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-16809/13 del producto farmacéutico ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2013082018095365, emitido por Tesorería General de la República con fecha 20 de agosto de 2013; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg**, registro sanitario Nº F-16809/13, concedido a Merck Sharp & Dohme (i.A.) Corp., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UGASI
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



ENTREGA DE DOCUMENTOS

FECHA 9/12/2013

NOMBRE DE LA EMPRESA Mercu Sharp

RETIRADO POR Juan José Ojeda

CEDULA DE IDENTIDAD: 7.056.894-0

TELEFONO: 2611 8100

DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

REF MT. 478683 / Res/Cer/Ofic/Guía 25297 CH

REF ML. 505460 / Res/Cer/Ofic/Guía 24928. -

REF Res/Cer/Ofic/Guía

REF Res/Cer/Ofic/Guía

REF Res/Cer/Ofic/Guía

REF Res/Cer/Ofic/Guía

REF Res/Cer/Ofic/Guía

REF Res/Cer/Ofic/Guía

Entregado por



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
02 DIC. 2013	
Nº Ref:	MT478683/13
Nº Registro:	F-16809/13
Firma Profesional:	

I. CLASE TERAPÉUTICA

ARCOXIA (etoricoxib), es un miembro de una clase de medicamentos antiartríticos/analgésicos llamados Coxibs. ARCOXIA es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

II. INDICACIONES

Esta indicado para:

- Tratamiento de la artritis gotosa aguda.
- Alivio del dolor agudo.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una evaluación de cada uno de los riesgos individuales del paciente (ver PRECAUCIONES).

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ARCOXIA es administrado en forma oral. ARCOXIA se puede tomar con o sin alimentos

Artritis Gotosa Aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. ARCOXIA 120 mg solo debe ser empleada durante el período sintomático agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento.

Analgesia**Dolor agudo y dismenorrea primaria**

La dosificación recomendada es de 120 mg una vez al día. ARCOXIA 120 mg sólo debe emplearse durante el período sintomático agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento.

Debido a que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX-2 puede aumentar dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición, se debe usar el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria. Se debe re-evaluar la necesidad del paciente de alivio sintomático y respuesta a la terapia (Ver PRECAUCIONES).

Edad avanzada, género, raza

No es necesario hacer ajuste de la dosis de ARCOXIA en los pacientes de edad avanzada, ni según sexo o raza.

Insuficiencia hepática

No administrar en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

En pacientes con enfermedad renal avanzada (Clearance de creatinina <30 mL/min), no se recomienda tratar con ARCOXIA. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (Clearance de creatinina ≥30 mL/min). (Ver PRECAUCIONES.)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg

IV. CONTRAINDICACIONES

ARCOXIA esta contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a algún componente de este producto.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (incluidos los pacientes que han sido sometidos recientemente a una cirugía de bypass de la arteria coronaria o angioplastia).
- 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 (véase las secciones VI y VII).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10)
- Aclaramiento de creatinina renal estimado < 30 mL/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm Hg y no haya sido controlada adecuadamente.

V. PRECAUCIONES

Los estudios clínicos sugieren que los medicamentos pertenecientes a la clase de inhibidores selectivos de COX-2, pueden estar asociados a un aumento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente Infarto del miocardio y accidente cerebro vascular), en comparación con el placebo u otros AINEs (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX-2 puede aumentar con la dosis y el tiempo de exposición, se debe usar el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria. Se debe re-evaluar la necesidad del pacientes de alivio sintomático y respuesta a la terapia (Ver PRECAUCIONES).

Los pacientes con riesgo significativo de eventos cardiovasculares (ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) solo deben ser tratados con etoricoxib después de un cuidadoso análisis.

Los inhibidores selectivos de COX-2 no son un sustituto de la aspirina para la profilaxis cardiovascular debido a su ausencia de efecto plaquetario. Como etoricoxib, es un miembro de esta clase y no inhibe la agregación plaquetaria, la terapia antiplaquetaria no debe ser descontinuada.

Hay un riesgo adicional de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales) para etoricoxib, otros inhibidores selectivos de COX-2 y AINEs, cuando se toman concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aún a dosis bajas). La diferencia relativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de largo plazo.

No se recomienda tratar con ARCOXIA a pacientes con enfermedad renal avanzada. La experiencia clínica en pacientes con clearance de creatinina estimada en menos de 30 mL/min es muy limitada. Si se tiene que iniciar el tratamiento con ARCOXIA en esos pacientes, es recomendable vigilar estrechamente su función renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg

La administración prolongada de AINEs puede producir necrosis papilar renal y otros daños renales. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, si la perfusión renal está comprometida, la administración de ARCOXIA puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo a esta respuesta son aquellos con una pre-existente disminución significativa de la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal. Como sucede con medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se esperaría que al suspender la administración de ARCOXIA el paciente recupere su estado inicial pre-tratamiento.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ARCOXIA en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con ARCOXIA.

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, algunos pacientes tratados con ARCOXIA han presentado retención de líquidos, edema e hipertensión. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee ARCOXIA en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo etoricoxib, pueden ser asociados con una nueva aparición o recurrente insuficiencia cardíaca congestiva (Ver EFECTOS ADVERSOS). Etoricoxib puede ser asociado con una hipertensión más frecuente y severa que con otros AINEs e inhibidores selectivos de COX-2, particularmente a dosis altas. Por lo tanto, se debe poner especial atención al monitoreo de la presión sanguínea durante el tratamiento con etoricoxib. Si hay aumento significativo de la presión sanguínea significativo, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. A pesar que el riesgo de toxicidad gastrointestinal (GI) no es eliminado con ARCOXIA, el resultado del programa MEDAL demostró que en pacientes tratados con ARCOXIA, el riesgo de toxicidad GI con ARCOXIA 60 mg o 90 mg una vez al día, es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg al día. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno, el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con ARCOXIA 120 mg una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con ARCOXIA 120 mg, fue mayor que en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes tratados con ARCOXIA han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, es conocido que los pacientes con historia previa de perforación, úlceras o sangramiento (PUB) gastrointestinales y los pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de presentar PUB.

En estudios clínicos se han reportado elevaciones de la alanina-aminotransferasa (ALT) y/o aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados hasta por un año con ARCOXIA 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la ALT y/o AST en los pacientes tratados con ARCOXIA 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000 mg al día fue similar, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco 150 mg al día. Estas elevaciones se resolvieron en los pacientes tratados con ARCOXIA, con aproximadamente la mitad de ellos se resolvió mientras permanecían en terapia. En estudios clínicos controlados con ARCOXIA 30 mg diarios versus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg**

ibuprofeno 2400 mg diarios o celecoxib 200 mg diarios, la incidencia de elevación de ALT o AST fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal, se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la prueba de función hepática persiste (tres veces o más del límite superior), se debe suspender ARCOXIA.

ARCOXIA se debe usar con precaución en pacientes que han presentado anteriormente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis precipitados por salicilatos o inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa. Como se desconoce la fisiopatología de estas reacciones, los médicos deben comparar los beneficios potenciales de prescribir ARCOXIA comparado con sus potenciales riesgos.

Cuando se usa etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción cardíaca, hepática o renal, se debe mantener una supervisión médica adecuada. Si estos pacientes se deterioran durante el tratamiento se deben tomar las medidas apropiadas, incluida la suspensión de la terapia.

Se ha reportado muy raramente durante la vigilancia post-comercialización reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica, esto asociado al uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de COX2 (ver EFECTOS COLATERALES). Estos eventos serios pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes parecían estar en mayor riesgo al inicio de la terapia: el inicio de las reacciones ocurrió en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Reacciones de hipersensibilidad seria, (tales como anafilaxis y angioedema) han sido reportadas en pacientes que recibieron etoricoxib (ver EFECTOS COLATERALES). Algunos de los inhibidores selectivos de COX-2 han sido asociados a un aumento en el riesgo de reacciones dérmicas en pacientes con historia de alergia a medicamentos. Etoricoxib debe ser discontinuado ante la primera aparición de rash cutáneo, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

ARCOXIA puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El Médico debe tener esto en cuenta al utilizar ARCOXIA en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

VI. EMBARAZO

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se debe evitar el uso de ARCOXIA en el último período del embarazo, porque puede ocasionar el cierre prematuro del conducto del ductus arterioso.

Estudios de reproducción realizados en ratas no han demostrado ninguna evidencia de anomalías del desarrollo fetal a dosis de hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente unas 1.5 veces mayores que la dosis diaria en los seres humanos [90 mg] basándose en la exposición sistémica al medicamento). En conejos tratados con etoricoxib a dosis aproximadamente 2 veces la exposición humana (90 mg) basado en la exposición sistémica, se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares y un aumento en las pérdidas post-implantación. No se observaron efectos sobre el desarrollo a la dosis de exposición sistémica igual o menor que la dosis de uso diario en humanos (90 mg). Sin embargo, los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg**

arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

VII. MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA

~~Las ratas lactantes excretan etoricoxib en la leche.~~ Etoricoxib es excretado en la leche de ratas lactantes. No se sabe si también es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los efectos adversos que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden tener en los lactantes, no se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia, se debe tomar una decisión si se discontinúa la lactancia o la administración de este medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

VIII. USO PEDIÁTRICO

No se han determinado la seguridad y la eficacia del etoricoxib en niños.

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

IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

La farmacocinética del etoricoxib es similar en las personas de edad avanzada (de 65 años o más) y en los jóvenes. En los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de eventos adversos en los pacientes de edad avanzada comparado con pacientes jóvenes; las diferencias relativas entre etoricoxib y los grupos control fue similar en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes jóvenes. No se puede excluir la posibilidad de una mayor sensibilidad en los pacientes de edad avanzada.

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Warfarina-Anticoagulantes orales: En pacientes estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de ARCOXIA se asoció con un aumento de aproximadamente 13% en la Tasa Normalizada Internacional (INR) del tiempo de protrombina. Cuando se inicia o se cambia el tratamiento con ARCOXIA en pacientes que reciben warfarina o un medicamento similar, se debe efectuar el monitoreo estándar de los valores de INR del tiempo de protrombina, particularmente durante los primeros días.

Rifampicina: La coadministración de ARCOXIA con rifampicina, que es un potente inductor del metabolismo hepático, disminuyó 65% el área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Se debe tener en cuenta esta interacción cuando se coadministre ARCOXIA con rifampicina.

Metotrexato: En dos estudios se investigaron los efectos de la administración de 60, 90 ó 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante siete días en pacientes con artritis reumatoidea que estaban recibiendo dosis de 7.5 a 20 mg de metotrexato una vez por semana. A las dosis de 60 y de 90 mg ARCOXIA no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medida por el ABC) ni sobre el clearance renal del metotrexato. En uno de los estudios, las dosis de 120 mg de ARCOXIA tampoco tuvieron ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medidas por el ABC) ni sobre la depuración renal del metotrexato. En el otro estudio, la dosis de 120 mg de ARCOXIA aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en 28% (medida por ABC) y disminuyeron 13% el clearance renal del metotrexato. Se debe considerar el monitoreo de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se empleen al mismo tiempo ARCOXIA a dosis mayores de 90 mg y metotrexato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg**

Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AIIAs): Los reportes sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos ~~no selectivos~~ y incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los diuréticos, inhibidores de la ECA y AIIAs. Se debe tener en cuenta esa interacción en los pacientes que sean tratados al mismo tiempo con ARCOXIA y estos productos.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (Ej. pacientes de edad avanzada o pacientes que están depletados de volumen, incluidos aquellos en terapia con diuréticos) que están siendo tratados con ~~dregas~~ medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, la co-administración de inhibidores ECA o AIIAs puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Por consiguiente, esta combinación de medicamentos debe ser utilizada con precaución, especialmente en los pacientes mayores.

Litio: Los reportes sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de litio. Se debe tener en cuenta esa interacción en los pacientes que tomen ARCOXIA concomitantemente con litio.

Aspirina: ARCOXIA se puede emplear concomitantemente con dosis bajas de aspirina empleadas como profilaxis cardiovascular. En el estado de equilibrio, la administración de 120 mg de etoricoxib una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiplaquetaria de la dosis baja de ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de aspirina y ARCOXIA puede aumentar la incidencia de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de ARCOXIA solo. (Ver PRECAUCIONES)

Anticonceptivos orales: ARCOXIA 60 mg administrado concomitantemente con anticonceptivos orales que contienen 35 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1mg de noretindrona por 21 días aumentó 37% el ABC_{0-24 horas} del etinilestradiol en el estado de equilibrio. La administración al mismo tiempo o con 12 horas de intervalo, de 120 mg de ARCOXIA y un anticonceptivo oral que contenía 35 mcg de etinilestradiol y 0,5 a 1 mg de noretindrona durante 21 días, aumentó 50-60% el ABC_{0-24 horas} del etinilestradiol en el estado de equilibrio. Se debe tener en cuenta ese aumento de la concentración en el estado de equilibrio de etinilestradiol al escoger un anticonceptivo oral apropiado para emplearlo al mismo tiempo que etoricoxib. Un aumento de la exposición en el EE puede aumentar la incidencia de efectos adversos asociados a los anticonceptivos (Ej. eventos tromboembólicos venosos en mujeres en situación de riesgo).

Terapia de reemplazo hormonal: La administración de ARCOXIA 120 mg con terapia de reemplazo hormonal consistente en estrógenos conjugados 0.625 mg, durante 28 días, aumenta el ABC_{0-24 horas} de estrona no conjugada en 41%, equilin 76% y 17-β estradiol 22% en el estado de equilibrio. El efecto de las dosis recomendadas de ARCOXIA para uso crónico (30, 60, 90 mg) no ha sido estudiado. Los efectos de ARCOXIA 120mg en la exposición (ABC_{0-24 horas}) de estos componentes estrogénicos (estrógenos conjugados 0,625 mg), fueron menos de la mitad de aquellos observados cuando los estrógenos conjugados 0,625 mg fueron administrados solo y la dosis incrementada de 0,625 a 1,25 mg. La significancia clínica de este incremento es desconocida, y no se han estudiado dosis mayores de 0,625 mg de estrógenos conjugados en combinación con ARCOXIA. Estos incrementos en la concentración estrogénica deben ser tomados en cuenta cuando se selecciona una terapia de reemplazo hormonal en una mujer que usa ARCOXIA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg**

Otros: En los estudios de interacción farmacológica ARCOXIA no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la prednisona, la prednisolona o la digoxina.

Los antiácidos y el ketoconazol (potente inhibidor de la enzima CYP3A4) no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ARCOXIA.

XI. EFECTOS COLATERALES ADVERSOS

En los estudios clínicos, se evaluó la seguridad de ARCOXIA en aproximadamente 7.152 individuos, que incluyeron alrededor de 4.488 pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea o dolor lumbar crónico (aproximadamente 600 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea fueron tratados durante un año o más).

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento fueron reportadas en estudios clínicos en pacientes con osteoartritis (OA), artritis reumatoidea (AR) o dolor lumbar crónico tratados hasta por 12 semanas. Estas reacciones adversas ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con ARCOXIA y con una incidencia mayor que con placebo: astenia/fatiga, mareo, edema de miembros inferiores, hipertensión, dispepsia, pirosis, náusea, cefalea, aumento de la ALT y aumento de la AST.

El perfil de reacciones adversas fue similar en los pacientes con osteoartritis o con artritis reumatoidea tratados con ARCOXIA durante un año o más.

En el estudio MEDAL, estudio de punto final cardiovascular que incluyó 23.504 pacientes, la seguridad de ARCOXIA 60 o 90mg al día comparados con diclofenaco 150 mg al día en pacientes con OA o AR (la duración promedio de tratamiento fue de 20 meses). En este mega estudio, se registraron solo los eventos adversos serios o las discontinuaciones por eventos adversos. La tasa de eventos cardiovasculares trombóticos serios confirmados fue similar entre ARCOXIA y diclofenaco. La incidencia de discontinuación por eventos adversos relacionados con hipertensión fue menor del 3% en cada grupo de tratamiento; sin embargo, ARCOXIA 60 mg y 90 mg demostraron tasas significativamente mayores de discontinuación por estos eventos que diclofenaco. La incidencia de eventos adversos por falla cardíaca congestiva (discontinuación y eventos adversos serios) y la incidencia de discontinuación debido a edema ocurrió en niveles similares en ARCOXIA 60 mg comparado con diclofenaco; sin embargo, la incidencia de estos eventos fue mayor para ARCOXIA 90 mg comparado con diclofenaco. La incidencia de discontinuación por fibrilación auricular fue mayor para etoricoxib comparado con diclofenaco.

Los estudios EDGE Y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib 90 mg al día (1,5 a 3 veces la dosis recomendada para OA) y diclofenaco 150 mg al día en 7.111 pacientes con OA (Estudio EDGE; duración promedio de tratamiento 9 meses) y 4.086 pacientes con AR (Estudio EDGE II; duración promedio de tratamiento 19 meses). En cada uno de estos estudios, el perfil de eventos adversos para ARCOXIA fue generalmente similar a lo reportado en los estudios clínicos placebo-controlados fase IIb/III; sin embargo, las experiencias adversas relacionadas a hipertensión y edema ocurrieron a una tasa superior en etoricoxib 90 mg versus diclofenaco 150 mg diarios. La tasa de eventos adversos cardiovasculares trombóticos serios confirmados existente fue similar en los dos grupos de tratamiento.

En un análisis combinado de los estudios clínicos de fase IIb a V de 4 semanas de duración o más (excluido los estudios del programa MEDAL), no hubo diferencias apreciables en el nivel de eventos adversos serios cardiovasculares trombóticos confirmados entre los pacientes que recibieron etoricoxib ≥ 30 mg o AINEs no-naproxeno. La tasa de eventos adversos fue mayor en pacientes que recibieron etoricoxib comparado con aquellos que recibieron naproxeno 500mg dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg

En un estudio clínico de espondilitis anquilosante, los pacientes fueron tratados con ARCOXIA 90 mg una vez al día hasta por un año (N=126). El perfil de experiencias reacciones adversas en este estudio fue en general similar a lo reportado en estudios crónicos en OA, AR y dolor lumbar crónico.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda se trató a los pacientes con 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante ocho días. El perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados sobre osteoartritis, artritis reumatoidea y dolor lumbar crónico.

En los estudios clínicos sobre analgesia aguda se trató a los pacientes con 120 mg de ARCOXIA una vez al día durante uno a siete días. El perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados sobre osteoartritis, artritis reumatoidea y dolor lumbar crónico.

Experiencias post-marketing

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en experiencias post marketing:

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoideas incluido shock.

Trastornos metabólicos y de nutrición: hipercalcemia.

Trastornos Psiquiátricos: ansiedad, insomnio, confusión, alucinaciones, depresión, inquietud.

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, somnolencia.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, angina de pecho, arritmia.

Trastornos vasculares: crisis hipertensiva.

Trastornos vasculares: crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, úlceras bucales, úlcera péptica incluida perforación y sangrado (principalmente en pacientes de edad avanzada), vómitos, diarrea.

Trastornos hepáticos: hepatitis, ictericia, falla hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, prurito, erupción cutánea, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, erupciones por medicamentos.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, incluida falla renal, ~~generalmente reversible después de la discontinuación de la terapia~~ (ver PRECAUCIONES)

XII. SOBREDOSIS

En los estudios clínicos, la administración de ARCOXIA en dosis únicas de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg diarios durante 21 días no tuvo efectos tóxicos significativos. Ha habido reportes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque no se han reportado eventos adversos en la mayoría de los casos. Las experiencias adversas más frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad de etoricoxib. (Ej.: eventos gastrointestinales, eventos renovasculares).

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el medicamento aún no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico del paciente y establecer tratamiento de soporte si es necesario.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; no se sabe si etoricoxib es dializable por diálisis peritoneal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARCOXIA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120 mg

XIII. DISPONIBILIDAD

Arcoxia se encuentra disponible en cajas con 7 X comprimidos recubiertos de Etoricoxib 120 mg.

XIV. COMPOSICIÓN

ARCOXIA (etoricoxib, MSD) es un comprimido recubierto que contiene 120 mg de etoricoxib como ingrediente activo.

Además, los comprimidos de ARCOXIA contienen los siguientes ingredientes inactivos: ~~Fosfato dibásico de calcio anhidro, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. El recubrimiento contiene cera de carnauba y Opadry II® Verde cuya composición es: lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetato de glicerol, laca índigo carmín, óxido férrico amarillo.~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO

MERCK SHARP & DOHME (I.A.)
CORP.

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
Nº REF: **MT478683/13**
OFICINA DE MODIFICACIONES