

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etoricoxib Mylan 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Etoricoxib Mylan 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Etoricoxib Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Etoricoxib Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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.

Excipientes con efecto conocido:

30 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 0,80 mg de lactosa (como monohidrato).
60 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 1,60 mg de lactosa (como monohidrato).
90 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 2,39 mg de lactosa (como monohidrato).
120 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 3,19 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

30 mg: Comprimido recubierto con película de color verde azulado, redondo, biconvexo, con borde biselado y marcado con "E" en una cara y "30" en la otra, de aproximadamente 6,5 mm de diámetro.

60 mg: Comprimido recubierto con película de color verde, redondo, biconvexo, con borde biselado y marcado con "E" en una cara y "60" en la otra, de aproximadamente 8 mm de diámetro.

90 mg: Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, con borde biselado y marcado con "E" en una cara y "90" en la otra, de aproximadamente 9 mm de diámetro.

120 mg: Comprimido recubierto con película de color verde claro, redondo, biconvexo, con borde biselado y marcado con "E" en una cara y "120" en la otra, de aproximadamente 10 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Etoricoxib Mylan está indicado en adultos y adolescentes de 16 años en adelante para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y el dolor y los signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementar 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 (ver 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 alivio insuficiente de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo

En las enfermedades con dolor agudo, etoricoxib solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda

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

Dolor posoperatorio tras cirugía dental

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otro analgésico postoperatorio aparte de etoricoxib durante el periodo de tratamiento de tres días.

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 espondilitis 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.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Al igual que con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver la sección 4.4).

Pacientes con 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 30 mg *una vez al día*.

La experiencia clínica es limitada, especialmente 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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en 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 acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores de la COX-2.
- Embarazo y lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/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.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya tensión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mmHg 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 tubo digestivo alto [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHa)], algunas de ellas con resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de los pacientes con riesgo máximo de padecer una complicación gastrointestinal con AINEs; pacientes de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes 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 acetilsalicílico (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 acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico (ver sección 5.1).

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociada a un riesgo de acontecimientos trombóticos (especialmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en comparación con placebo y algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementar 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 (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo significativos de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), solo deben recibir etoricoxib después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos con antiagregantes plaquetarios (ver 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 el máximo riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada, o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Al igual que con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Todos los AINEs, incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca 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 antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay signos clínicos 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 severa que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión (ver sección 4.3) y se debe prestar especial atención al control de la tensión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la tensión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la tensión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han notificado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o 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 durante un máximo de un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con signos y/o síntomas que sugieran disfunción hepática, o con una anomalía en las pruebas funcionales hepáticas, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o se detectan anomalías persistentes en las pruebas funcionales hepáticas (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

General

Si durante el tratamiento el paciente presenta un empeoramiento de alguna de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas y considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Se debe 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 notificado 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 (ver sección 4.8). Parece ser que el máximo riesgo de que los pacientes sufran estos acontecimientos es al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, el acontecimiento se produce a lo largo del primer mes de tratamiento. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con etoricoxib (ver sección 4.8). Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado a 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 (ver sección 4.5).

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

Excipientes con efecto conocido

Etoricoxib Mylan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por comprimido, es decir es esencialmente libre de sodio.

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 según el INR (*International Normalised Ratio*). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina según el INR, especialmente en los primeros días tras el inicio del tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib (ver sección 4.4).

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que 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 pacientes de edad avanzada. 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 acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiagregante del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras GI u otras complicaciones, en comparación con el uso de etoricoxib en monoterapia. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular ni con otros AINEs (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINEs 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 la concentración plasmática de litio. En caso necesario, se debe monitorizar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar su posología mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: en dos estudios se 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 ni 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 su aclaramiento renal en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administran concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y de 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario de 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 de EE entre un 50 y un 60%. Debe considerarse este aumento de la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición a EE puede incrementar la incidencia de reacciones adversas asociados a los 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) durante 28 días aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis prolongadas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos fue menos de la mitad de la observada cuando se administraron los estrógenos conjugados en monoterapia, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce la relevancia clínica de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de los estrógenos conjugados en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento de la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de reacciones adversas asociados a la THS.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes sobre 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 ni la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{máx} 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. Aunque el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía se están investigando, 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 ni 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 del 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%).

Voriconazol y miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente relevante según los datos publicados

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. Aunque 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 (ver sección 4.2).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos relativos al uso de etoricoxib durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconocen los riesgos potenciales en seres humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterial durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. El uso de etoricoxib está contraindicado durante la lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier otro fármaco inhibidor de la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con AS, AR, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con AS o AR fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con AS o AR tratados con etoricoxib durante un 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 reacciones adversas en este estudio fue similar en términos generales al notificado en los estudios combinados de AS, AR y lumbago crónico.

En un programa de resultados de seguridad cardiovascular de datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con AS o AR 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 ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al notificado en los ensayos combinados de AS, AR y lumbago crónico.

Listas tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se notificaron con una incidencia mayor que la del placebo en ensayos clínicos en pacientes con AS, AR, lumbago crónico o espondilitis anquilosante tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un período máximo de 12 semanas; en los estudios del programa MEDAL durante un periodo de hasta 3½ años; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo máximo de 7 días; o en la experiencia postcomercialización (ver Tabla 1):

Tabla 1:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Osteítis alveolar	Frecuentes
	Gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección urinaria	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad‡ β	Poco frecuentes
	Angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock‡	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Edema/retención de líquidos	Frecuentes
	Aumento o disminución del apetito, aumento de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones‡	Poco frecuentes
	Confusión‡, inquietud‡	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Frecuentes
	Disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, arritmia‡	Frecuentes
	Fibrilación auricular, taquicardia‡, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho‡, infarto de miocardio§	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes
	Rubefacción, accidente cerebrovascular§, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva‡, vasculitis‡	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo‡	Frecuentes
	Tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	Distensión abdominal, cambio en el patrón de defecación,	Poco frecuentes

	xerostomía, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡	
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	Hepatitis‡	Raras
	Insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras†
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Equimosis	Frecuentes
	Edema facial, prurito, erupción cutánea, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson‡, necrólisis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡	Raras†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres/espasmos musculares, dolor/rigidez musculoesqueléticos	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal‡ (ver sección 4.4)	Poco frecuentes
Trastornos generales y en el lugar de administración	Astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal	Frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Nitrógeno ureico en sangre elevado, creatina cinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	Disminución del sodio en sangre	Raras

*Categoría de frecuencia: definida para cada término de la reacción adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($< 1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado con base en la frecuencia máxima observada en los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

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

β Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".

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

Las siguientes reacciones adversas graves se han notificado asociadas al uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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 de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se notificaron. Las experiencias adversas observadas con mayor frecuencia coincidieron 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 tubo GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de sintomático 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, coxibs. Código ATC: M01AH05

Mecanismo de acción

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

En estudios de farmacología clínica, etoricoxib produjo una inhibición dependiente de la dosis 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 es 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 arterial, la regulación de la función renal y las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de úlceras. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el ser humano, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de úlceras.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia

En pacientes con artrosis (AS), 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 mostraron una eficacia superior al placebo durante un periodo de tratamiento de 12 semanas (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg proporcionó una mejoría significativamente mayor que la dosis de 30 mg en los 3 criterios principales de valoración a lo largo de 6 semanas de tratamiento. No se ha estudiado la dosis de 30 mg en artrosis de la mano.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de etoricoxib 60 mg como 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas. En un estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, tanto etoricoxib 60 mg una vez al día como etoricoxib 90 mg una vez al día, fueron más eficaces que el placebo. La dosis de 90 mg fue superior a la dosis de 60 mg en la Evaluación Global del Paciente para el Dolor (escala analógica visual de 0-100 mm), con una mejoría promedio de -2,71 mm (IC al 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

En pacientes 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 articulares de moderados a extremos de forma 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 espondilitis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día dio lugar a una mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la función de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib ya al segundo día tras el inicio del tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas. En un segundo estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron una eficacia similar en comparación con naproxeno 1.000 mg al día. Entre los pacientes que respondieron de forma insuficiente a 60 mg al día durante 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg al día mejoró la puntuación de la intensidad del dolor espinal (escala analógica visual de 0-100 mm) en comparación con continuar con 60 mg al día, con una mejoría promedio de -2,70 mm (IC al 95%: -4,88 mm, -0,52 mm).

En un ensayo clínico que evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día durante un periodo de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor basal moderado, etoricoxib 90 mg tuvo un efecto analgésico similar al de ibuprofeno 600 mg (16,11 frente a 16,39; $P = 0,722$), y superior al de paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; $P < 0,001$) y el placebo (6,84; $P < 0,001$), determinado mediante el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que notificaron la utilización de medicación de rescate en las primeras 24 horas tras la administración fue del 40,8% con etoricoxib 90 mg, 25,5% con ibuprofeno 600 mg cada 6 horas y del 46,7% con paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas, en comparación con un 76,2% con el placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de la acción (alivio del dolor apreciable) con etoricoxib 90 mg fue de 28 minutos después 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 resultados de la seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, de los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, los estudios MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL fue un estudio de resultados CV determinados por criterios de valoración, en 17.804 pacientes con AS y 5.700 pacientes con AR tratados con etoricoxib 60 (AS) o 90 mg (A y AR) o diclofenaco 150 mg al día durante un período medio de 20,3 meses (máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo, solo se registraron las reacciones adversas 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 AS) o diclofenaco 150 mg al día durante un período medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a

4.086 pacientes con AR tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día durante un período medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL, 34.701 pacientes con AS o AR fueron tratados durante un período medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De estos, aproximadamente 12.800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este programa presentaban una gran variedad de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. No podían participar en el estudio los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio, injerto de revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastroprotectores y de ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

Seguridad global:

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

Resultados de seguridad cardiovascular:

La tasa de reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmadas (acontecimientos cardíacos, 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 ninguno de los subgrupos analizados, incluyendo categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos separadamente, los riesgos relativos de las reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmadas fueron similares con etoricoxib 60 mg o 90 mg, en comparación con diclofenaco 150 mg.

Tabla 2: Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)			
	Etoricoxib (N = 16.819) 25.836 años-paciente	Diclofenaco (N = 16.483) 24.766 años-paciente	Comparación entre tratamientos
	Tasa† (IC 95%)	Tasa† (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)
Reacciones adversas graves cardiovasculares trombóticas confirmadas			
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 cardíacos 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 años-paciente; IC = intervalo de confianza.

N = número total de pacientes incluidos en la población por protocolo.

Por protocolo: todos los acontecimientos durante el tratamiento del estudio o en los 14 días posteriores a su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron <75% de la medicación del 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 no pertenecientes al 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 presentaba antecedentes de hipertensión en el momento basal. En el estudio, la incidencia de abandonos por reacciones adversas relacionadas con la hipertensión fue estadística y significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco. La incidencia de reacciones adversas de insuficiencia cardíaca congestiva (abandonos y acontecimientos graves) se produjo en tasas similares con etoricoxib 60 mg y diclofenaco 150 mg, pero fue mayor con etoricoxib 90 mg que con diclofenaco 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg frente a diclofenaco 150 mg en la cohorte de AS de MEDAL). La incidencia de reacciones adversas confirmadas de insuficiencia cardíaca 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 dependiente de la dosis. La incidencia de abandonos por reacciones adversas relacionadas con edema fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg y este efecto fue dependiente de la dosis (estadísticamente significativo con etoricoxib 90 mg, pero no con etoricoxib 60 mg).

Los resultados cardiorrenales de EDGE y EDGE II concordaron con los descritos en el estudio MEDAL. En los estudios individuales del programa MEDAL, con etoricoxib (60 mg o 90 mg), la incidencia absoluta de abandonos en cualquier grupo de tratamiento fue de hasta el 2,6% por hipertensión, 1,9% por edema y 1,1% por insuficiencia cardíaca 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 reacciones adversas digestivas clínicas (p. ej., dispepsia, dolor abdominal, úlcera), con etoricoxib comparado con diclofenaco. Las tasas de abandonos por reacciones adversas digestivas clínicas, por 100 años-paciente, durante todo el periodo 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 del tubo digestivo alto totales se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de acontecimientos del tubo digestivo alto totales considerados como complicados incluyó perforaciones, obstrucciones y hemorragias complicadas; el subgrupo de acontecimientos del tubo digestivo alto considerados como no complicados incluyó hemorragias y úlceras, no complicadas. Se observó una tasa significativamente menor de acontecimientos del tubo digestivo alto 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 del tubo digestivo alto (complicados y no complicados combinados), no hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco. El efecto beneficioso a nivel del tubo digestivo alto con etoricoxib comparado con diclofenaco no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aproximadamente el 33% de los pacientes).

Las tasas por 100 años-paciente de acontecimientos clínicos confirmados del tubo digestivo alto (perforaciones, úlceras y hemorragias [PUH]), complicados y no complicados, fueron de 0,67 (IC 95%:

0,57, 0,77) con etoricoxib y 0,97 (IC 95%: 0,85, 1,10) con diclofenaco, lo que supone un riesgo relativo de 0,69 (IC 95%: 0,57, 0,83).

Se evaluó la tasa de acontecimientos del tubo digestivo alto confirmados en los pacientes de edad avanzada, y se observó la máxima reducción en los pacientes de edad ≥ 75 (1,35 [IC 95%: 0,94, 1,87] frente a 2,78 [IC 95%: 2,14, 3,56] acontecimientos por 100 años-paciente con etoricoxib y diclofenaco, respectivamente).

Las tasas de acontecimientos clínicos confirmados del tubo digestivo bajo (perforación del intestino delgado o grueso, obstrucción o hemorragia (PUH) no fueron significativamente diferentes entre etoricoxib y diclofenaco.

Resultados de seguridad hepática del programa MEDAL:

Etoricoxib se asoció a una tasa menor y estadísticamente significativa de abandonos por reacciones adversas hepáticas en comparación con 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 experiencias adversas hepáticas. La tasa por 100 años-paciente fue de 0,22 con etoricoxib y 1,84 con diclofenaco (el valor p fue $<0,001$ con 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 y AINE 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 antiagregante entre algunos AINE que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de 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 pacientes de edad avanzada

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo sobre la excreción urinaria de sodio, la tensión 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 sobre la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento en las presiones arteriales sistólicas en comparación con el placebo; sin embargo, etoricoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el día 14 en comparación con celecoxib y naproxeno (cambio medio desde el valor basal de la tensión arterial sistólica: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Etoricoxib administrado por vía oral 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 $C_{m\acute{a}x} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (AUC_{0-24h}) fue de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el intervalo de dosis clínicas.

La administración con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvo 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 $C_{m\acute{a}x}$ y en un aumento en el $T_{m\acute{a}x}$ de 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 intervalo de concentraciones de $0,05$ a $5 \mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{dss}) es de unos 120 L en seres humanos. Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Biotransformación

Etoricoxib es metabolizado en gran medida, de forma que < 1 % de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el derivado 6'-hidroximetilado está catalizada por las enzimas del 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*.

Se han identificado cinco metabolitos en el ser humano. El principal metabolito es el derivado ácido 6'-carboxílico de etoricoxib, formado por la posterior oxidación del derivado 6'-hidroximetilado. Estos metabolitos principales no presentan actividad medible, o son solo 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 única 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 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

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en pacientes de edad avanzada (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) (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal de 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) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica: no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en población pediátrica (edad <12 años).

En un estudio farmacocinético (n = 16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes con un peso de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes con peso >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fue similar 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 la población pediátrica (ver 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 tiroideas a una dosis diaria >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica con la administración diaria durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares tiroideas observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción enzimática del CYP a nivel hepático. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción enzimática del CYP3A hepático en humanos.

En ratas, 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 seres humanos con 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 seres humanos con la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratógeno 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 con 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 ni esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida postimplantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana (ver 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 su exposición 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:

Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina Cera carnauba
Azul brillante FCP (E-133)
Óxido de hierro negro (E-172)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

<60 mg>

Hipromelosa Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Índigo carmín (E-132)
Cera carnauba

<90 mg>

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina
Cera carnauba

<120 mg>

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E-171)
Triacetina
Índigo carmín (E-132)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Cera carnauba

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase tipo blíster formado en frío constituido por una lámina formada en frío (lámina de aluminio laminada con poliamida orientada en una cara y PVC en la otra, esto es, OPA/Al/PVC) en una cara y lámina de aluminio templado duro (recubierta con laca de termosellado VMCH) en la otra.

Envase tipo blíster de PVC/PVdC constituido por PVC claro transparente laminado con PVdC en una cara y lámina de aluminio templado duro recubierto con laca de termosellado en la otra (PVdC/PVC/Al).

30 mg:

Envases tipo blíster que contienen 2, 5, 7, 14, 20, 28, 49, 98; 28 unidosis; blíster-calendario de 28 comprimidos.

60 mg:

Envases tipo blíster que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98, 100 comprimidos; 5, 28, 50, 100 unidosis; blíster-calendario de 28 comprimidos.

90 mg:

Envases tipo blíster que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98, 100 comprimidos; 5, 7, 28, 50, 100 unidosis; blíster-calendario de 28 comprimidos.

120 mg:

Envases tipo blíster que contienen 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98, 100 comprimidos; 5, 7, 28, 50, 100 unidosis; blíster-calendario de 28 comprimidos.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) compuesto por una boca redonda amplia de color blanco con un tapón de rosca de polipropileno (PP) y precinto sellado por inducción. Los frascos contienen 28 o 100 comprimidos.

Solo para uso hospitalario:

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) compuesto por una boca redonda amplia de color blanco con un tapón de rosca de polipropileno (PP) y precinto sellado por inducción. Los frascos contienen 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Etoricoxib Mylan 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 80375

Etoricoxib Mylan 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 80373
Etoricoxib Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 80374
Etoricoxib Mylan 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 80376

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

Fecha de la primera autorización: 07/marzo/2016
Fecha de la última renovación: 13/diciembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020