

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etoricoxib Vir 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Etoricoxib Vir 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Etoricoxib Vir 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Etoricoxib Vir 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.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

30 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 0,84 mg de lactosa (en forma de monohidrato).  
60 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 1,68 mg de lactosa (en forma de monohidrato).  
90 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 2,52 mg de lactosa (en forma de monohidrato).  
120 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 3,36 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

#### Excipiente(s) con efecto conocido

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de 30 mg: comprimidos de color verde-azulado, redondos, de 6,00 mm ± 0,2 mm de diámetro, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción «443» en una cara y una «L» en la otra.

Comprimidos de 60 mg: comprimidos de color verde, redondos, de 8,00 mm ± 0,2 mm de diámetro, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción «444» en una cara y una «L» en la otra.

Comprimidos de 90 mg: comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, de 9,00 mm ± 0,2 mm de diámetro, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción «445» en una cara y una «L» en la otra.

Comprimidos de 120 mg: comprimidos de color verde pálido, redondos, de 10,00 mm ± 0,2 mm de diámetro, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción «446» en una cara y una «L» en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

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

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Posología

Puesto que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración de la exposición, se debe emplear la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, en especial en los pacientes que padecen 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 un alivio insuficiente de los síntomas, el incremento de 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 situaciones de dolor agudo, únicamente se debe utilizar etoricoxib durante el periodo sintomático agudo.

#### **Artritis gotosa aguda**

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

#### **Dolor postoperatorio tras cirugía dental**

La dosis recomendada es de 90 mg, una vez al día, durante un período máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia postoperatoria además de etoricoxib durante el periodo de tres días de tratamiento.

Las dosis superiores a las recomendadas en cada indicación no han demostrado una eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para el tratamiento de la artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para el tratamiento de la artritis reumatoide y para la espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.

La dosis para el tratamiento de la gota aguda no debe superar los 120 mg al día, durante un período máximo de 8 días de tratamiento.

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

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes de la dosis en el caso de los pacientes de edad avanzada. Como con otros medicamentos, se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

### Pacientes con insuficiencia hepática

Independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día en los pacientes que padezcan una disfunción hepática leve (puntuación de 5-6 en la clasificación de Child-Pugh). En los pacientes que padezcan una disfunción hepática moderada (puntuación de 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, en especial en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda tener precaución. No se dispone de experiencia clínica en pacientes que padezcan una disfunción hepática grave (puntuación  $\geq 10$  en la clasificación de Child-Pugh); por lo que 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 un aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min (ver sección 5.2). El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes que presenten un aclaramiento de la 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 Vir se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si se administra Etoricoxib Vir sin alimentos, lo que se debe tener en cuenta cuando sea necesario 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, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINE, lo que incluye inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones alérgicas.
- Embarazo y lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica  $< 25$  g/l o puntuación  $\geq 10$  en la escala de Child-Pugh).
- Aclaramiento estimado de la creatinina renal  $< 30$  ml/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enteropatía inflamatoria.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (de clase II-IV según la NYHA [*New York Heart Association*]).
- Pacientes con hipertensión, cuya tensión arterial sea elevada de forma persistente por encima de 140/90 mm Hg y no se haya podido controlar de forma adecuada.

- Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular establecidas.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Efectos gastrointestinales**

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal alto (perforaciones, úlceras o hemorragias [PUH]), teniendo algunas de ellas un desenlace mortal.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes que presenten un riesgo elevado de desarrollar una complicación gastrointestinal con los AINE, en las personas de edad avanzada, en pacientes que utilicen cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico de forma simultánea o en pacientes que presenten antecedentes de una enfermedad gastrointestinal como úlceras y hemorragia GI.

El uso simultáneo de etoricoxib y ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas) aumenta además el riesgo de que aparezcan efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales). No se ha demostrado en los ensayos clínicos a largo plazo que exista una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico en comparación con el uso de AINE + 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 que se produzcan acontecimientos trombóticos (principalmente, infarto de miocardio [IM] e ictus), en comparación con el placebo y algunos AINE. Puesto que los riesgos cardiovasculares del etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe emplear la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, en especial en los pacientes que padecen artrosis (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Únicamente se debe tratar con etoricoxib a pacientes que presenten factores de riesgo importantes de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo) después de una valoración detenida (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 la ausencia de un efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no se deben interrumpir los tratamientos antiagregantes plaquetarios (ver las secciones anteriores 4.5 y 5.1).

##### **Efectos renales**

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por consiguiente, la administración de etoricoxib en aquellas situaciones en las que la perfusión renal esté comprometida puede provocar una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, produciendo como consecuencia de ellos una insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son aquellos que padecen una insuficiencia renal significativa, una insuficiencia cardíaca descompensada o cirrosis preexistentes. En estos pacientes se debe considerar la supervisión de la función renal.

##### **Retención de líquidos, edema e hipertensión**

Al igual que con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en los pacientes tratados con etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluso el etoricoxib, pueden asociarse a una insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Consulte la información referente a la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis de la sección 5.1. Se debe extremar la precaución en los pacientes

que presenten antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, así como en aquellos que presenten un edema preexistente por cualquier otra causa. Si existen indicios clínicos de un deterioro de las dolencias de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso la suspensión de la administración de etoricoxib.

Etoricoxib se puede relacionar con una hipertensión más frecuente y grave que la asociada a otros AINE e inhibidores selectivos de la COX-2, en especial a dosis elevadas. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con etoricoxib se debe controlar la hipertensión (ver sección 4.3) y se debe prestar una atención especial al control de la tensión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la tensión arterial durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento y, con posterioridad, de forma periódica. Si la tensión arterial aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

### **Efectos hepáticos**

Se han notificado casos de aumento de la concentración de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST) (unas tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos y que fueron tratados durante un máximo de un año con 30, 60 y 90 mg de etoricoxib al día.

Se debe supervisar a cualquier paciente que padezca o presente síntomas o signos que sugieran la presencia de una disfunción hepática o en el que se hayan obtenido unos resultados anómalos de la actividad hepática. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o se detectan resultados anómalos de la actividad hepática (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

### **Efectos generales**

Si durante el tratamiento los pacientes sufren una merma de cualquiera de las funciones sistémicas del organismo descritas anteriormente, se deben tomar las medidas adecuadas y considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Cuando se utilice etoricoxib en la población de edad avanzada y en pacientes que padezcan una disfunción renal, hepática o cardíaca, se debe mantener una supervisión médica adecuada.

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

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica relacionados con el uso de AINE y algunos inhibidores selectivos de la COX-2 durante el período de farmacovigilancia poscomercialización (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que recibieron etoricoxib (ver sección 4.8). Se han relacionado algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un aumento del riesgo de aparición de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de algunas alergias farmacológicas. Se debe suspender la administración de etoricoxib a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

El etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administre de forma conjunta etoricoxib y warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Al igual que con cualquier fármaco que se sepa que inhibe a la ciclooxigenasa o la síntesis de prostaglandinas, no se recomienda el uso de etoricoxib en mujeres que intenten quedarse embarazadas (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.3).

### **Advertencia sobre excipientes**

Etoricoxib Vir contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Etoricoxib Vir contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “exento de sodio”

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Interacciones farmacodinámicas**

**Anticoagulantes orales:** La administración de 120 mg diarios de etoricoxib a pacientes estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina se ha asociado a un aumento aproximado del 13 % del índice internacional normalizado (IIN) del tiempo de protrombina. Por lo tanto, se debe supervisar estrechamente el IIN del tiempo de protrombina de los pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales, en especial en los primeros días en los que se inicie el tratamiento con etoricoxib o se modifique la dosis de etoricoxib (ver sección 4.4).

**Diuréticos, IECA y antagonistas de la angiotensina II:** Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de antihipertensores. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con una función comprometida), la administración conjunta de IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la ciclooxigenasa puede provocar un deterioro mayor de la función renal, incluso un posible fallo renal agudo, que suele ser reversible. Estas interacciones se deben tener en consideración en pacientes que estén tomando etoricoxib de forma simultánea con IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación deberá administrarse con precaución, en especial, en los pacientes de edad avanzada. Se deberá hidratar adecuadamente a los pacientes y se deberá considerar el control de la función renal tras el inicio del tratamiento simultáneo y de forma periódica, a partir de entonces.

**Ácido acetilsalicílico:** En un estudio llevado a cabo en sujetos sanos, la administración de 120 mg de etoricoxib una vez al día, en estado de equilibrio, no tuvo ningún efecto en la actividad antiagregante plaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). El etoricoxib se puede utilizar de forma simultánea con ácido acetilsalicílico a las dosis empleadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). No obstante, la administración simultánea de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar como resultado un aumento del número de úlceras GI u otras complicaciones, en comparación con el uso de solo etoricoxib. No se recomienda la administración simultánea de etoricoxib y dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINE (ver secciones 5.1 y 4.4).

**Ciclosporina y tacrolimús:** A pesar de que esta interacción con el etoricoxib no se ha estudiado, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimús con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o el tacrolimús. Cuando se administre de forma conjunta etoricoxib y cualquiera de estos fármacos, se debe vigilar la función renal.

### **Interacciones farmacocinéticas**

Efecto del etoricoxib en la farmacocinética de otros medicamentos.

**Litio:** Los AINE disminuyen la excreción renal de litio y, por tanto, aumentan las concentraciones plasmáticas de litio. En caso necesario, se debe supervisar estrechamente el litio en sangre y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa la administración del AINE.

**Metotrexato:** Dos estudios investigaron los efectos de las dosis de 60, 90 o 120 mg de etoricoxib, administradas una vez al día durante siete días, en pacientes que estaban recibiendo dosis de 7,5-20 mg

de metotrexato una vez a la semana para la artritis reumatoide. Las dosis de 60 y 90 mg de etoricoxib no mostraron ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de metotrexato o en el aclaramiento renal. En un estudio, la dosis de 120 mg de etoricoxib no tuvo ningún efecto, pero en el otro estudio, esta dosis aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28 % y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13 %. Cuando se administre de forma simultánea etoricoxib y metotrexato, se recomienda supervisar adecuadamente la toxicidad relacionada con el metotrexato.

**Anticonceptivos orales:** La administración simultánea de 60 mg de etoricoxib y un anticonceptivo oral que contenía 35 µg de etinilestradiol (EE) y 0,5-1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el  $AUC_{0-24\text{ h}}$  del estado de equilibrio del EE en un 37 %. La administración simultánea de 120 mg de etoricoxib y el mismo anticonceptivo oral o administrados con una separación de 12 horas aumentó el  $AUC_{0-24\text{ h}}$  del estado de equilibrio del EE en un 50-60 %. Debe tenerse en cuenta este aumento de la concentración del EE cuando se elija un anticonceptivo oral conjuntamente con etoricoxib. Un aumento de la exposición del EE puede aumentar la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con los anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

**Tratamiento hormonal sustitutivo (THS):** La administración de 120 mg de etoricoxib con un tratamiento hormonal sustitutivo que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin™) durante 28 días aumentó el  $AUC_{0-24\text{ h}}$  medio del estado de equilibrio de la estrona (41 %), la equilina (76 %) y 17-β- estradiol (22 %) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de la dosis de 120 mg de etoricoxib en la exposición ( $AUC_{0-24\text{ h}}$ ) de estos componentes estrógenos de Premarin fueron inferiores a la mitad de los observados cuando se administró Premarin solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce la importancia clínica de estos aumentos, y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Estos aumentos de la concentración estrógena se deben tener en cuenta cuando se seleccione un tratamiento hormonal posmenopáusico cuando se use de forma simultánea con etoricoxib, porque el aumento de la exposición estrógena podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados al THS.

**Prednisona/prednisolona.** En los estudios de interacciones farmacológicas, el etoricoxib no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de la prednisona ni en la de la prednisolona.

**Digoxina.** La administración de 120 mg de etoricoxib una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el  $AUC_{0-24\text{ h}}$  plasmático del estado de equilibrio ni la eliminación renal de la digoxina. Se produjo un aumento de la  $C_{\text{máx}}$  de la digoxina (un 33 % aproximadamente). Este aumento no suele ser relevante en la mayoría de los pacientes. No obstante, los pacientes que presenten un riesgo elevado de padecer una toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administre de forma simultánea el etoricoxib y la digoxina.

### **Efecto del etoricoxib en fármacos metabolizados por sulfotransferasas**

El etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, en particular de la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas del etinilestradiol. Mientras que en la actualidad el conocimiento sobre los efectos de distintas sulfotransferasas es limitado y que todavía se están investigando las consecuencias clínicas que pueden tener para muchos fármacos, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib de forma simultánea con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidilo).

### **Efecto del etoricoxib en fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450**

Según los estudios *in vitro*, no se prevé que el etoricoxib inhiba las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 del sistema del citocromo P450 (CYP). En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración diaria de 120 mg de etoricoxib no alteró la actividad hepática de la CYP3A4, determinada mediante la prueba del aliento con eritromicina.

### **Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del etoricoxib**

La vía principal del metabolismo del etoricoxib es dependiente de las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo del etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, la CYP2C9, la CYP1A2 y la CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, pero no se han estudiado *in vivo* sus funciones de forma cuantitativa.

**Ketoconazol.** El ketoconazol —un inhibidor potente de la CYP3A4—, administrado a voluntarios sanos con dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente significativo 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 de gel oral de miconazol para uso tópico —inhibidores potentes de la CYP3A4— con etoricoxib provocó un ligero aumento de la exposición al etoricoxib, pero esto no se considera que sea clínicamente significativo según los datos publicados.

**Rifampicina.** La administración conjunta de etoricoxib y rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65 % en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría tener como resultado la reaparición de los síntomas cuando se administra conjuntamente etoricoxib y 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 del etoricoxib de forma significativa desde el punto de vista clínico.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos clínicos sobre la exposición de etoricoxib durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. El etoricoxib, al igual que otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y oclusión prematura del conducto arterioso durante el último trimestre de embarazo. Etoricoxib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

##### Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con etoricoxib (ver secciones 4.3 y 5.3).

##### Fertilidad

No se recomienda el uso de etoricoxib, al igual que con cualquier fármaco del que se sepa que inhibe la COX-2, en mujeres que intenten quedarse embarazadas.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo o somnolencia mientras tomen etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos o el manejo de máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, lo que incluyó a

6.757 pacientes con artrosis, AR, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (se trató a aproximadamente 600 pacientes con artrosis o AR durante un año o más).

En los estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue semejante en pacientes con artrosis o AR tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico realizado sobre artritis gotosa aguda, se trató a los pacientes con 120 mg de etoricoxib una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue semejante en términos generales al comunicado en los estudios combinados sobre artrosis, AR y lumbago crónico. En un programa de resultados sobre la seguridad cardiovascular de los datos agrupados obtenidos a partir de tres ensayos clínicos controlados con un comparador activo, se trató a 17.412 pacientes con artrosis o AR con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un período medio de 18 meses aproximadamente. Los datos de seguridad y la información detallada de este programa se presentan en la sección 5.1.

En los ensayos clínicos llevados a cabo sobre el dolor posquirúrgico odontológico agudo, que incluyeron a 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos estudios fue por lo general semejante al comunicado en los estudios combinados sobre artrosis, AR y lumbago crónico.

Clasificación de reacciones adversas:

Las reacciones adversas siguientes se notificaron con una incidencia superior que con el placebo en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes que padecían artrosis, AR, lumbago crónico o espondilitis anquilosante y que fueron tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un período de hasta 12 semanas, en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo máximo de tres años y medio, en los estudios a corto plazo realizados sobre el dolor agudo durante un periodo de 7 días como máximo o en la experiencia obtenida tras la comercialización (ver Tabla 1):

**Tabla 1:**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de la frecuencia*</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección de las vías respiratorias altas, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	hipersensibilidad <sup>‡,b</sup>	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides lo que incluye shock <sup>‡</sup>	Raras
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones	Poco frecuentes
	confusión <sup>‡</sup> , inquietud <sup>‡</sup>	Raras
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardiacos</i>	palpitaciones, arritmia <sup>‡</sup>	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia <sup>‡</sup> ,	Poco frecuentes

<b>Clasificación de órganos del sistema MedRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de la frecuencia*</b>
	insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho <sup>‡</sup> , infarto de miocardio <sup>§</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular <sup>§</sup> , accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva <sup>‡</sup> , vasculitis <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	broncoespasmo <sup>‡</sup>	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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 del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas (incluso perforación y hemorragia gastrointestinal), síndrome del intestino irritable, pancreatitis <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis <sup>‡</sup>	Raras
	insuficiencia hepática <sup>‡</sup> , ictericia <sup>‡</sup>	Raras <sup>†</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema <sup>‡</sup> , urticaria <sup>‡</sup>	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson <sup>‡</sup> , necrolisis epidérmica tóxica <sup>‡</sup> , erupción fija medicamentosa <sup>‡</sup>	Raras <sup>†</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	calambres/espasmos musculares, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal <sup>‡</sup> (ver sección 4.4)	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia/ fatiga, síntomas pseudogripales	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, aumento de la concentración de ácido úrico	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

\* Categoría de las frecuencias definidas en cada término de 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  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

‡ Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia poscomercialización. Su frecuencia notificada se ha calculado según la frecuencia más alta observada en los datos de los

ensayos clínicos agrupados por indicación y por dosis autorizada.

† La categoría de la frecuencia «Raras» se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, septiembre de 2009) basándose en un límite superior estimado del intervalo de confianza del 95 % para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Etoricoxib Vir en el análisis de los datos de la fase III agrupados por dosis e indicación (n = 15 470).

β La hipersensibilidad incluye los términos «alergia», «alergia medicamentosa», «hipersensibilidad medicamentosa», «hipersensibilidad», «hipersensibilidad NEOM», «reacción de hipersensibilidad» y «alergia no especificada».

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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINE que no pueden excluirse para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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 los estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo una toxicidad significativa. Se han recibido notificaciones de sobredosis aguda de etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos no se comunicaron las reacciones adversas. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia coincidieron con el perfil de seguridad de etoricoxib (p. ej., acontecimientos gastrointestinales y cardiorrenales).

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, como por ejemplo, retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente al paciente e instaurar un tratamiento de soporte si fuera necesario.

El 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: M01 AH05.

#### Mecanismo de acción

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

En los estudios clínicos de farmacología, etoricoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 con dosis de hasta 150 mg al día. El etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo ningún efecto en 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 se ve 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 está implicada en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su importancia en la cicatrización de las úlceras.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Eficacia*

En pacientes con artrosis, la administración de 60 mg de etoricoxib una vez al día proporcionó un alivio importante del dolor y mejores evaluaciones del estado de la enfermedad por parte del paciente. Estos efectos beneficiosos ya se observaron desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. Los estudios realizados con 30 mg de etoricoxib una vez al día demostraron una eficacia superior a la del placebo durante el período de tratamiento de 12 semanas de duración (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, la administración de 60 mg de etoricoxib demostró una mejoría significativamente superior que la de la dosis de 30 mg en las 3 variables primarias tras 6 semanas de tratamiento. No se ha estudiado la dosis de 30 mg en la artrosis de la mano.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de 60 como 90 mg de etoricoxib una vez al día ofreció mejorías significativas del 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 que padecían crisis de artritis gotosa aguda, la administración de 120 mg de etoricoxib una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días alivió el dolor y la inflamación articulares de moderados a extremos en términos comparables a 50 mg de indometacina tres veces al día. El alivio del dolor se observó ya tan solo a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

En pacientes con espondilitis anquilosante, la administración de 90 mg de etoricoxib una vez al día proporcionó mejorías significativas del dolor, la inflamación, la rigidez y la movilidad de la columna vertebral. El beneficio clínico de etoricoxib se observó ya al segundo día de 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 en el que se evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día durante un período de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes que padecían un dolor basal moderado, la dosis de 90 mg de etoricoxib demostró un efecto analgésico semejante al de 600 mg de ibuprofeno (16,11 frente a 16,39;  $p = 0,722$ ) y superior al de la combinación paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00;  $p < 0,001$ ) y el del placebo (6,84;  $p < 0,001$ ), medido

mediante el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate en las primeras 24 horas de la administración fue del 40,8 % en el caso de 90 mg de etoricoxib, del 25,5 % en el caso de 600 mg de ibuprofeno cada 6 horas y del 46,7 % en el caso de la combinación paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas, en comparación con el 76,2 % del placebo. En este estudio, la mediana del comienzo de la acción analgésica (alivio del dolor apreciable) de la dosis de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos tras la administración de la dosis

### *Seguridad*

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

El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo de los datos agrupados obtenidos a partir de tres ensayos clínicos aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con un comparador activo: los estudios MEDAL, EDGE II y EDGE.

El estudio MEDAL fue un estudio de los criterios de valoración de desenlaces clínicos CV, llevado a cabo en 17 804 pacientes con artrosis y 5700 pacientes con AR, tratados con 60 mg (artrosis) o 90 mg (artrosis y artritis) de etoricoxib o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses; mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, solo se registraron los acontecimientos adversos graves y las retiradas debidas a cualquier tipo de acontecimiento adverso.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal del etoricoxib en comparación con el diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7111 pacientes que padecían artrosis y que fueron tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 9,1 meses (máximo de 16,6 meses; mediana de 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4086 pacientes que padecían AR y que fueron tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día o 150 mg de diclofenaco al día durante un período medio de 19,2 meses (máximo de 33,1 meses; mediana de 24 meses).

En el programa agrupado MEDAL se trató a 34 701 pacientes con artrosis o AR durante un periodo medio de 17,9 meses (un máximo de 42,3 meses; mediana de 16,3 meses), de los cuales, aproximadamente 12 800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes que fueron incluidos en el programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. Se excluyó a aquellos pacientes que presentaban antecedentes de infarto de miocardio, injerto de derivación aortocoronaria 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 se observó ninguna diferencia significativa entre el etoricoxib y el diclofenaco en cuanto a la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los acontecimientos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con el etoricoxib que con el diclofenaco, y este efecto fue dependiente de la dosis (consulte los resultados específicos que se presentan a continuación). Los acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con el diclofenaco que con el etoricoxib. La incidencia de acontecimientos adversos en los estudios EDGE y EDGE II y de acontecimientos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue superior con el etoricoxib que con el diclofenaco.

#### *Resultados cardiovasculares de seguridad:*

La tasa de acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados (que consistieron en acontecimientos cardíacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos) fue comparable entre el etoricoxib y

el diclofenaco, y los datos se resumen en la tabla siguiente. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos trombóticos entre el etoricoxib y el diclofenaco en todos los subgrupos analizados, incluidas las categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos por separado, los riesgos relativos de los acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos de las dosis de 60 mg o 90 mg de etoricoxib fueron similares en comparación a la dosis de 150 mg de diclofenaco.

<b>Tabla 2: Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa agrupado MEDAL)</b>			
	<b>Etoricoxib (N=16.819) 25.836 Pacientes-Año</b>	<b>Diclofenaco (N=16.483) 24.766 Pacientes-Año</b>	<b>Comparación entre tratamientos</b>
	<b>Tasa<sup>†</sup> (IC al 95%)</b>	<b>Tasa<sup>†</sup> (IC al 95%)</b>	<b>Riesgo Relativo (IC al 95%)</b>
<b>Acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados</b>			
Según el 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)
<b>Acontecimientos cardiacos confirmados</b>			
Según el 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)
<b>Acontecimientos cerebrovasculares confirmados</b>			
Según el 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)
<b>Acontecimientos vasculares periféricos confirmados</b>			
Según el 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)
<sup>†</sup> <b>Acontecimientos por 100 pacientes-año</b> ; IC=intervalo de confianza. <b>N</b> = número total de pacientes incluidos en la población según el protocolo.  <b>Según el protocolo:</b> todos los acontecimientos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días posteriores a su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron < 75% de la medicación de estudio o que tomaron AINEs diferentes a los del estudio >10% del tiempo).  <b>Intención de tratar:</b> todos los acontecimientos confirmados hasta la finalización del estudio (lo que incluyó a pacientes que pudieron haber estado expuestos a intervenciones que no eran del estudio tras la interrupción del tratamiento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17.412 pacientes en tratamiento con etoricoxib y 17.289 con diclofenaco.			

La mortalidad CV, así como la mortalidad total, fueron similares entre los grupos de tratamiento de etoricoxib y diclofenaco.

#### Acontecimientos cardiorrenales:

Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en el estudio MEDAL, presentaban antecedentes de hipertensión en el momento basal. En el estudio, la incidencia de abandonos por acontecimientos adversos relacionados con la hipertensión fue estadística y significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco. La incidencia de acontecimientos adversos de insuficiencia cardiaca congestiva (abandonos y acontecimientos graves) se produjo en tasas similares con etoricoxib 60 mg comparado con diclofenaco 150 mg, pero fue mayor para etoricoxib 90 mg comparado con diclofenaco 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg frente a diclofenaco 150 mg en la cohorte de artrosis del MEDAL). La incidencia de acontecimientos adversos confirmados de insuficiencia cardiaca congestiva (acontecimientos que fueron graves y que requirieron hospitalización o acudir al servicio de Urgencias) no fue significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg, y este efecto fue dosis dependiente. La incidencia de abandonos por acontecimientos adversos relacionados con edema fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg y este efecto fue dosis dependiente (estadísticamente significativo para etoricoxib 90 mg, pero no para etoricoxib 60 mg).

Los resultados cardiorrenales para EDGE y EDGE II fueron coherentes con los descritos para el estudio MEDAL.

En los estudios individuales del programa MEDAL, para etoricoxib (60 mg o 90 mg), la incidencia absoluta de abandonos en cada grupo de tratamiento fue de hasta el 2,6% para hipertensión, de hasta el 1,9% para edema y de hasta el 1,1% para insuficiencia cardiaca congestiva, con tasas superiores de abandono observadas con etoricoxib 90 mg que con etoricoxib 60 mg.

#### Resultados de tolerabilidad gastrointestinal del programa MEDAL:

En cada uno de los tres estudios que componen el programa MEDAL, se observó una tasa significativamente menor de abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos GI clínicos (p. ej., dispepsia, dolor abdominal, úlcera), con etoricoxib comparado con diclofenaco. Las tasas de abandonos por acontecimientos adversos GI clínicos, por 100 pacientes-año, durante el periodo entero del estudio fueron las siguientes: 3,23 con etoricoxib y 4,96 con diclofenaco en el estudio MEDAL; 9,12 con etoricoxib y 12,28 con diclofenaco en el estudio EDGE; y 3,71 con etoricoxib y 4,81 con diclofenaco en el estudio EDGE II.

#### Resultados de seguridad gastrointestinal del programa MEDAL:

Los acontecimientos GI superiores totales se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de acontecimientos GI superiores totales considerados como complicados incluyó perforaciones, obstrucciones y hemorragias complicadas; el subgrupo de acontecimientos GI superiores considerados como no complicados incluyó hemorragias y úlceras no complicadas. Se observó una tasa significativamente menor de acontecimientos GI superiores totales con etoricoxib comparado con diclofenaco. No hubo diferencias significativas en la tasa de acontecimientos complicados entre etoricoxib y diclofenaco. Para el subgrupo de acontecimientos hemorrágicos GI superiores (complicados y no complicados combinados), no hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco.

El beneficio del tracto gastrointestinal superior de etoricoxib comparado con diclofenaco no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban de forma concomitante dosis bajas de aspirina (aproximadamente el 33% de los pacientes).

Las tasas por 100 pacientes-año de acontecimientos clínicos confirmados del tracto GI superior (perforaciones, úlceras y hemorragias (PUHs)), complicados y no complicados, fueron de 0,67 (IC al 95%: 0,57, 0,77) con etoricoxib y 0,97 (IC al 95%: 0,85, 1,10) con diclofenaco, lo que origina un riesgo relativo de 0,69 (IC al 95%: 0,57, 0,83).

Se evaluó la tasa de acontecimientos del tracto GI superior confirmados en los pacientes de edad avanzada, observándose la mayor reducción en los pacientes  $\geq 75$  años de edad (1,35 [IC al 95%: 0,94, 1,87] frente a

2,78 [IC al 95%: 2,14, 3,56] acontecimientos por 100 pacientes-año con etoricoxib y diclofenaco, respectivamente).

Las tasas de acontecimientos clínicos confirmados del tracto GI inferior (perforación del intestino delgado o grueso, obstrucción o hemorragia (POHs) no fueron significativamente diferentes entre etoricoxib y diclofenaco.

Resultados de seguridad hepáticos del programa MEDAL:

Etoricoxib se asoció a una tasa menor, de manera estadísticamente significativa, de abandonos por acontecimientos adversos hepáticos que diclofenaco. En el programa MEDAL agrupado, el 0,3% de los pacientes en tratamiento con etoricoxib y el 2,7% de los pacientes en tratamiento con diclofenaco, abandonaron debido a las experiencias adversas hepáticas. La tasa por 100 pacientes-año fue de 0,22 para etoricoxib y de 1,84 para diclofenaco (el valor p fue  $< 0,001$  para etoricoxib frente a diclofenaco). No obstante, la mayoría de las experiencias adversas hepáticas en el programa MEDAL no fueron graves.

#### Datos adicionales de seguridad cardiovascular trombótica

En estudios clínicos, excluyendo los estudios del programa MEDAL, se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib  $\geq 60$  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  $\geq 60$  mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

#### Datos adicionales de seguridad gastrointestinal

En dos estudios endoscópicos doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

#### Estudio de la función renal en personas 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, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial, y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años de edad con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento en relación a placebo en las presiones arteriales sistólicas; sin embargo, etoricoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el Día 14 cuando se comparó con celecoxib y naproxeno (cambio medio desde el valor basal de la presión arterial sistólica: etoricoxib 7,7 mg Hg, celecoxib 2,4 mg Hg, naproxeno 3,6 mg Hg).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El etoricoxib se absorbe bien cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras la administración de 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la concentración plasmática máxima (media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x.} = 3,6 \mu\text{g/ml}$ ) 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<sub>0-24 h</sub>) fue de 37,8 µg•h/ml. La farmacocinética del etoricoxib es lineal en todo el intervalo de la dosis clínica.

La administración con los alimentos (una comida rica en grasas) no tuvo ningún efecto en el grado de absorción del etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, dando como resultado una disminución del 36 % de la C<sub>máx.</sub> y un aumento del T<sub>máx.</sub> a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En los ensayos clínicos, el etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimentos.

### Distribución

El etoricoxib se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 92 % aproximadamente en el intervalo de concentraciones de 0,05-5 µg/ml. El volumen de distribución (V<sub>dss</sub>) en el estado de equilibrio es de unos 120 litros en seres humanos.

El etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en las ratas.

### Biotransformación

El etoricoxib se metaboliza ampliamente, recuperándose en la orina < 1 % de una dosis como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el derivado 6'-hidroximetilo es la catalizada por las enzimas del sistema CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo del etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que la CYP2D6, la CYP2C9, la CYP1A2 y la CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, pero no se han estudiado in vivo sus funciones de forma cuantitativa.

Se han identificado cinco metabolitos en el ser humano. El metabolito principal es el derivado del etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la oxidación posterior del derivado 6'-hidroximetilo. Estos metabolitos principales no demuestran una actividad cuantificable o bien solo son muy poco activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

### Eliminación

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

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

### **Características de los pacientes**

*Pacientes de edad avanzada.* La farmacocinética en la población de edad avanzada (65 años de edad y en adelante) se asemeja a la de personas jóvenes.

*Sexo.* La farmacocinética del etoricoxib es similar en varones y mujeres.

*Insuficiencia hepática.* Los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación de 5-6 en la escala de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib presentaron un AUC media aproximadamente un 16 % superior a la de los sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de 7-9 en la escala de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de etoricoxib cada dos días presentaron un AUC media semejante a la de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado la dosis de 30 mg de etoricoxib una vez al día en esta población de pacientes. No se dispone de datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de  $\geq 10$  en la escala 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 una insuficiencia renal de moderada a grave y en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no difirió significativamente de la de los sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis de 50 ml/min aproximadamente) (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Población pediátrica.* No se ha estudiado la farmacocinética del etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).

En un estudio farmacocinético (n = 16) realizado en adolescentes (con edades comprendidas entre 12 y 17 años), la farmacocinética observada en los adolescentes que pesaban 40-60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y en los adolescentes de > 60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética observada en los adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del etoricoxib en pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios preclínicos, se ha demostrado que el etoricoxib no es genotóxico. El etoricoxib no fue carcinogénico en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares tiroideas con > 2 veces la dosis diaria humana (90 mg), según la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante dos años aproximadamente. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares tiroideas observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas que está relacionado con la inducción de las enzimas hepáticas del CYP. No se ha demostrado que el etoricoxib provoque una inducción de la enzima hepática CYP3A en el ser humano.

En las ratas, la toxicidad gastrointestinal del etoricoxib aumentó con la dosis y el tiempo de exposición. En el estudio sobre toxicidad de 14 semanas de duración, el etoricoxib provocó úlceras gastrointestinales con exposiciones superiores a las observadas en el ser humano con la dosis terapéutica. En el estudio sobre toxicidad de 53 y 106 semanas de duración, también se observaron exposiciones comparables a las observadas en el ser humano con la dosis terapéutica. En perros se observaron anomalías renales y gastrointestinales con exposiciones elevadas.

El etoricoxib no fue teratogénico en los estudios sobre toxicidad para la reproducción realizados en ratas con 15 mg/kg/día (lo que representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria en el ser humano [90 mg], según la exposición sistémica). En conejos se observó un aumento relacionado con el tratamiento de malformaciones cardiovasculares con niveles de exposición inferiores a la exposición clínica con la dosis diaria humana (90 mg). No obstante, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos se produjo un aumento dependiente de la dosis de abortos postimplantacionales con exposiciones superiores o iguales a 1,5 veces la exposición humana (ver secciones 4.3 y 4.6).

El etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes con concentraciones de aproximadamente el doble de las plasmáticas. Tras la exposición de las crías a la leche de las madres lactantes a las que se les administró etoricoxib durante la lactancia se produjo un descenso del peso de las crías.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Fosfato de calcio dibásico anhidro

Celulosa monocristalina

Croscarmelosa de sodio

Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

*Recubrimiento de los comprimidos*

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio (E-171)

Triacetina

Laca de aluminio índigo carmín (E-132), (comprimidos recubiertos con película de 30, 60 y 120 mg) Óxido de hierro amarillo (E-172) (comprimidos recubiertos con película de 30, 60 y 120 mg)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

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

Blísters: conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de Al/OPA/Al/PVC

Blísters de Al/PVC/PVDC

Blísters de Al/PVC/PE/PVDC

Presentaciones: envases de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE: contienen 2 bolsas de gel de sílice (de 1 g cada una), con cierre o tapón de rosca de PP a prueba de niños.

Presentaciones: 30 y 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.

C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II

28923 Alcorcón (Madrid)

España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Noviembre 2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2022