FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Etoricoxib Aurobindo 30 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de color verde-azulado y con forma de manzana, grabados con '30' en un lado y lisos por el otro, con unas dimensiones de 5,8 x 5,9 mm ± 7,5%.

Etoricoxib Aurobindo 60 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de color verde oscuro y con forma de manzana, grabados con '60' en un lado y lisos por el otro, con unas dimensiones de 7,1 x 7,3 mm ± 7,5%.

Etoricoxib Aurobindo 90 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, blancos y con forma de manzana, grabados con '90' en un lado y lisos por el otro, con unas dimensiones de 8,1 x 8,3 mm ± 7,5%.

Etoricoxib Aurobindo 120 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de color verde pálido y con forma de manzana, grabados con '120' en un lado y lisos por el otro, con unas dimensiones de 8,9 x 9,2 mm ± 7,5%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Etoricoxib está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (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 insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 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, etoricoxib sólo 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 postoperatorio 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 otra analgesia postoperatoria además de este medicamento durante el periodo de tres días de tratamiento.

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. Como ocurre con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver 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*.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (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 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
Este medicamento 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, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- 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 cardiaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlcera gastroduodenal 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos cardiovasculares
Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración (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 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 mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardiaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión
Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a etoricoxib asociada a la dosis, ver sección 5.1. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión (ver sección 4.3) y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

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

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

General
Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardiaca.

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

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización (ver sección 4.8). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib (ver sección 4.8). Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib (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 de 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 personas 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 antiplaquetaria 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs (ver secciones 5.1 y 4.4).

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el $AUC_{0\text{-}24h}$ del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el $AUC_{0\text{-}24h}$ del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerase este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el $AUC_{0\text{-}24h}$ medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición ($AUC_{0\text{-}24h}$) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el $AUC_{0\text{-}24h}$ plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

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

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

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 significativo 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. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan (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 sobre embarazos expuestos a etoricoxib. 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. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (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. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y 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, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

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

En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

Tabla de reacciones adversas
En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1):

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	**Reacciones adversas**	**Categoría de la frecuencia***
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	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‡ §	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas / anafilactoides incluyendo shock‡	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones‡	Poco frecuentes
	confusión‡, inquietud‡	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia‡	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia‡, insuficiencia cardiaca 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 del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis‡	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis‡	Raras
	insuficiencia hepática‡, ictericia‡	Raras†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema‡, urticaria‡	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson‡, necrolisis epidérmica tóxica‡, erupción fija medicamentosa‡	Raras†
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal‡(ver sección 4.4)	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥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 en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

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

ß 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, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

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

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 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 comunicaron. Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (p. ej. acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorenales).

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, coxibs; código ATC: M01 AH05.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mecanismo de acción

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia

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

En pacientes con artritis reumatoide (AR), 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 moderados a extremos de la articulación de modo comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 demostró 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 placebo (6,84; P<0,001) medido como el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate dentro de las primeras 24 horas de la dosificación fue del 40,8% para etoricoxib 90 mg, 25,5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas, y del 46,7% para paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas comparado con un 76,2% para placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de acción (alivio del dolor apreciable) de 90 mg de etoricoxib 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 seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, de los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, el estudio MEDAL, EDGE II y EDGE.

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

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

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

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

Resultados de seguridad cardiovasculares:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La tasa de acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados (acontecimientos cardiacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos), fue comparable entre etoricoxib y diclofenaco y los datos se resumen en la tabla siguiente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos trombóticos entre etoricoxib y diclofenaco en todos los subgrupos analizados, incluyendo categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos separadamente, los riesgos relativos de los acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados fueron similares con etoricoxib 60 mg o 90 mg, comparados con diclofenaco 150 mg.

Tabla 2: Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)

	Etoricoxib (N = 16.819) 25.836 Pacientes-Año	**Diclofenaco (N = 16.483) 24.766 Pacientes-Año**	**Comparación entre tratamientos**
	Tasa [†] (IC al 95%)	**Tasa [†] (IC al 95%)**	**Riesgo Relativo (IC al 95%)**
Acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados			
Por protocolo	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intención de tratar	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Acontecimientos cardiacos confirmados			
Por protocolo	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intención de tratar	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Acontecimientos cerebrovasculares confirmados			
Por protocolo	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intención de tratar	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Acontecimientos vasculares periféricos confirmados			
Por protocolo	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intención de tratar	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

[†] Acontecimientos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza.

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

Por protocolo: todos los acontecimientos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días tras su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron < 75% de la medicación de estudio o que tomaron AINEs diferentes a los del estudio >10% del tiempo).

Intención de tratar: todos los acontecimientos confirmados hasta el final del estudio (incluyendo a pacientes potencialmente expuestos a intervenciones que no son del estudio tras la interrupción del medicamento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17.412 con etoricoxib y 17.289 con diclofenaco.

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

Acontecimientos cardiorenales:
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiorenales para EDGE y EDGE II fueron coherentes con los descritos para el estudio MEDAL.

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

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

Resultados de seguridad gastrointestinal del programa MEDAL:
Los acontecimientos GI superiores totales se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de acontecimientos GI superiores totales considerados como complicados incluyó perforaciones, obstrucciones y hemorragias complicadas; el subgrupo de acontecimientos GI superiores considerados como no complicados incluyó hemorragias y úlceras no complicadas. Se observó una tasa significativamente menor de acontecimientos GI superiores totales con etoricoxib comparado con diclofenaco. No hubo diferencias significativas en la tasa de acontecimientos complicados entre etoricoxib y diclofenaco. Para el subgrupo de acontecimientos hemorrágicos GI superiores (complicados y no complicados combinados), no hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco. El beneficio del tracto gastrointestinal superior de etoricoxib comparado con diclofenaco no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban de forma concomitante dosis bajas de aspirina (aproximadamente el 33% de los pacientes).

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

Se evaluó la tasa de acontecimientos del tracto GI superior confirmados en los pacientes de edad avanzada, observándose la mayor reducción en los pacientes > 75 años de edad (1,35 [IC al 95%: 0,94, 1,87] frente a 2,78 [IC al 95%: 2,14, 3,56] acontecimientos por 100 pacientes-año con etoricoxib y diclofenaco, respectivamente).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Datos adicionales de seguridad cardiovascular trombótica
En estudios clínicos, excluyendo los estudios del programa MEDAL, se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib ≥60 mg al día durante 12 semanas o más. No hubo diferencias discernibles en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves confirmados entre los pacientes tratados con etoricoxib ≥60 mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

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

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

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

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

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

Metabolismo o biotransformación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Eliminación

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

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

Características en los pacientes

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en personas 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 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).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides a >2 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares del tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

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

Etoricoxib no fue 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 a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (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 la exposición de las crías a la leche de madres lactantes a las que se les administraba etoricoxib durante la lactancia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina (E460)
Hidrogenofosfato de calcio (anhidro)
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Monoestearato de glicerol (E471)
Laca de aluminio carmín indigotina (E132) [*solo para las dosis de 30 mg, 60 mg & 120 mg*]
Óxido de hierro amarillo (E172) [*solo para las dosis de 30 mg, 60 mg & 120 mg*]
Talco (E553b)
Laurilsulfato de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Etoricoxib Aurobindo se encuentra disponible en envases blíster OPA – Aluminio – PVC/Aluminio, conteniendo 7, 14, 20, 28, 30, 50, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
C/ Hermosilla, 11
28001, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Etoricoxib Aurobindo 30 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Etoricoxib Aurobindo 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Etoricoxib Aurobindo 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Etoricoxib Aurobindo 120 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios