

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ARCOXIA[®] **(etoricoxibe), MSD**

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

ARCOXIA[®] é apresentado em comprimidos revestidos de 60 mg e 90 mg acondicionados em caixas com 7 ou 14 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Ingredientes Ativos:

Cada comprimido revestido de ARCOXIA[®] para administração oral contém 60 mg ou 90 mg de etoricoxibe.

Ingredientes Inativos:

Cada comprimido revestido de 60 mg ou 90 mg contém fosfato de cálcio dibásico (anidro), cera de carnaúba, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de titânio e triacetato de glicerol. Os comprimidos revestidos de 60 mg também contêm óxido férrico amarelo e FD&C azul número 2 (índigo carmim).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

ARCOXIA[®] é um antiinflamatório não esteróide (AINE) que apresenta atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética em modelos animais. ARCOXIA[®] é um potente inibidor da cicloxigenase-2 (COX-2), ativo por via oral, altamente seletivo, dentro e acima da faixa posológica clínica. Foram identificadas duas isoformas da cicloxigenase: a cicloxigenase-1 (COX-1) e a cicloxigenase-2 (COX-2). A COX-1 é responsável pelas funções fisiológicas normais mediadas pelas prostaglandinas, tais como a citoproteção gástrica e a agregação plaquetária. A inibição da COX-1 por antiinflamatórios não esteróides (AINEs) não seletivos foi associada a lesões gástricas e inibição plaquetária. A COX-2 demonstrou ser responsável principalmente pela síntese de mediadores prostanóides da dor, da inflamação e da febre. A inibição seletiva da COX-2 pelo etoricoxibe diminui esses sinais e sintomas clínicos com menos toxicidade gastrointestinal e sem exercer efeito na função plaquetária.

Em estudos de farmacologia clínica, ARCOXIA[®] produziu inibição de COX-2 dose-dependente sem inibição da COX-1, em doses de até 150 mg/dia.

A influência sobre a atividade gastroprotetora da COX-1 também foi avaliada em um estudo clínico no qual a síntese de prostaglandinas foi medida em amostras de biópsias gástricas de indivíduos que receberam 120 mg de ARCOXIA[®] diariamente, 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia ou placebo. ARCOXIA[®] não inibiu a síntese gástrica de prostaglandina comparativamente ao placebo; em contrapartida, o naproxeno inibiu a síntese gástrica de prostaglandina em aproximadamente 80% quando comparado ao placebo. Esses dados reforçam a seletividade de ARCOXIA[®] para a COX-2.

Função Plaquetária

Múltiplas doses de ARCOXIA[®] de até 150 mg/dia administradas por até nove dias não exerceram efeito no tempo de sangramento em relação ao placebo. De forma similar, o tempo de sangramento não foi alterado em um estudo com administração de dose única de 250 mg ou 500 mg de ARCOXIA[®]. Não houve inibição, no estado de equilíbrio, da agregação plaquetária *ex vivo* induzida pelo ácido araquidônico ou por colágeno com doses de até 150 mg de ARCOXIA[®]. Esses achados são compatíveis com a seletividade de etoricoxibe para a COX-2.

Absorção

ARCOXIA[®] é bem absorvido por via oral. A biodisponibilidade oral média é de aproximadamente 100%. Em adultos, em jejum, o pico de concentração plasmática (média geométrica da $C_{máx}$ = 3,6 µg/mL) foi observado aproximadamente 1 hora ($T_{máx}$) após a administração de 120 mg uma vez ao dia até o estado de equilíbrio. A média geométrica da área sob a curva (AUC_{0-24h}) foi de 37,8 µg•h/mL. A farmacocinética do etoricoxibe é linear na faixa posológica clínica.

Uma refeição-padrão não exerceu efeito clinicamente significativo na magnitude ou taxa de absorção de uma dose de 120 mg de etoricoxibe; em estudos clínicos, o etoricoxibe foi administrado independentemente da alimentação. A farmacocinética do etoricoxibe foi semelhante (AUC comparável, $C_{máx}$ em aproximadamente 20%) quando administrado isoladamente ou com antiácidos contendo hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio (aproximadamente 50 mEq de capacidade neutralizadora do ácido) a 12 indivíduos sadios.

Distribuição

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas do etoricoxibe é de aproximadamente 92% na faixa de concentração de 0,05 a 5 µg/mL. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) é de aproximadamente 120 litros em seres humanos. O etoricoxibe atravessa a placenta de ratas e coelhas e a barreira hematoencefálica de ratos.

Metabolismo

O etoricoxibe é amplamente metabolizado e menos de 1% da dose é recuperada na urina de forma inalterada. A principal via metabólica para a formação do metabólito 6'-hidroximetil é catalisada pelas enzimas do citocromo P450 (CIP).

Cinco metabólitos foram identificados em humanos; o principal é o 6'-ácido carboxílico derivado do etoricoxibe, formado pela oxidação adicional do metabólito 6'-hidroximetil. Esses metabólitos principais ou não demonstram nenhuma atividade mensurável ou apresentam apenas fraca atividade como inibidores da COX-2; nenhum deles inibe a COX-1.

Eliminação

Após administração intravenosa de uma dose de 25 mg de etoricoxibe, marcada radioativamente, a indivíduos sadios, 70% da radioatividade foi recuperada na urina e 20%, nas fezes, a maioria como metabólito; menos de 2% foram recuperados como fármaco inalterado.

A eliminação do etoricoxibe é feita quase exclusivamente pelo metabolismo, seguida de excreção renal. Concentrações de estado de equilíbrio do etoricoxibe são atingidas 7 dias após a administração de 120 mg uma vez ao dia, com relação de acúmulo de aproximadamente 2, correspondente à meia-vida de acúmulo de aproximadamente 22 horas. O *clearance* plasmático é estimado em aproximadamente 50 mL/min.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite

Osteoartrite (OA)

Os pacientes com osteoartrite que receberam ARCOXIA[®] apresentaram melhora significativa nas avaliações de dor, inflamação e mobilidade. Foram realizados dois estudos clínicos duplo-cegos, randômicos e com duração de até 52 semanas que envolveram aproximadamente 1.000 pacientes com agudização de OA no joelho ou no quadril; também foi avaliada OA da mão em 21% dos pacientes. Nos dois estudos, a eficácia de ARCOXIA[®] 60 mg uma vez ao dia foi superior à do placebo durante um período de 12 semanas e comparável à de naproxeno 500 mg duas vezes ao dia durante todo o período de tratamento de 52 semanas. Os pacientes apresentaram redução significativa da dor, da rigidez; aumento da sensibilidade articular e melhora significativa da mobilidade. A eficácia clínica foi demonstrada já no segundo dia de tratamento e se manteve até o final dos estudos. Nos pacientes com OA da mão, a redução da dor e da rigidez e a melhora da função física foram superiores às observadas com o placebo e semelhantes às observadas nos pacientes que receberam naproxeno.

Em um terceiro estudo, que envolveu aproximadamente 600 pacientes, a dose de ARCOXIA[®] 60 mg uma vez ao dia foi superior ao placebo, durante um período de tratamento de seis semanas (no qual foram utilizadas avaliações semelhantes às dos dois primeiros estudos) e semelhante à de diclofenaco 50 mg três vezes ao dia na avaliação pelo paciente da resposta ao medicamento em estudo e na avaliação pelo pesquisador do *status* da doença durante um período de tratamento de até 92 semanas.

Artrite Reumatóide (AR)

Os pacientes com artrite reumatóide que receberam ARCOXIA[®] apresentaram melhoras significativas nas múltiplas avaliações de dor, inflamação e mobilidade. Aproximadamente 1.700 pacientes com AR foram estudados em dois estudos clínicos duplo-cegos, com 12 semanas de duração. A dose de ARCOXIA[®] 90 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia superior à do placebo nos dois estudos. Em um estudo, ARCOXIA[®] demonstrou eficácia semelhante à de naproxeno 500 mg duas vezes ao dia e no outro estudo, eficácia superior à do naproxeno. Nesses dois estudos, os pacientes que receberam ARCOXIA[®] apresentaram reduções clinicamente significativas no número de articulações dolorosas e de articulações edemaciadas e melhora nas avaliações da atividade da doença realizadas pelos pacientes e pelos pesquisadores. A melhora com ARCOXIA[®] também foi

demonstrada pelo *American College of Rheumatology 20% (ACR20) Responder Index*, um composto de medidas clínicas, laboratoriais e funcionais de AR. Os efeitos benéficos de ARCOXIA[®] foram observados logo após duas semanas (quando foi feita a primeira avaliação) e se mantiveram até o final dos estudos.

Em um terceiro estudo que envolveu aproximadamente 600 pacientes e no qual foram utilizadas avaliações semelhantes às dos dois primeiros estudos, ARCOXIA[®] 90 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia semelhante à do diclofenaco 50 mg três vezes ao dia durante um período de tratamento de 44 semanas.

Espondilite Anquilosante

ARCOXIA[®] demonstrou melhorar de modo significativo a dor, a inflamação, a rigidez, a função e a mobilidade da coluna. ARCOXIA[®] foi avaliado para o tratamento de espondilite anquilosante em um estudo clínico composto de duas partes, duplo-cego, de grupos paralelos, com duração de 52 semanas, que envolveu aproximadamente 400 pacientes. Na parte controlada com placebo, com duração de seis semanas, ARCOXIA[®] na dose de 90 mg uma vez ao dia foi superior ao placebo em todos os desfechos primários (avaliação da dor na coluna pelo paciente, avaliação da atividade da doença pelo paciente e avaliação do índice funcional de espondilite anquilosante de Bath). Além disso, ARCOXIA[®] 90 mg demonstrou efeitos estatisticamente superiores aos do naproxeno 500 mg duas vezes ao dia nas avaliações feitas pelos pacientes em relação à dor na coluna e à atividade da doença, no período de seis semanas em que o estudo foi controlado com placebo. Os efeitos benéficos de ARCOXIA[®] 90 mg se mantiveram durante o período de tratamento de 52 semanas, duplo-cego, com agente de comparação ativo. Os efeitos do tratamento com ARCOXIA[®] 90 mg foram estatisticamente superiores em relação ao naproxeno nas avaliações de dor, inflamação, rigidez e função da coluna durante 1 ano. O benefício clínico de etoricoxibe foi observado logo após 4 horas do início do tratamento. Também foi estudada a dose de 120 mg de ARCOXIA[®] uma vez ao dia; entretanto, não foi observada eficácia adicional em comparação com a dose de 90 mg.

Dor Crônica

ARCOXIA[®] aliviou a dor nos estudos de lombalgia crônica (aproximadamente 650 pacientes). O efeito analgésico de ARCOXIA[®] foi demonstrado pela avaliação das respostas relacionadas à dor (por exemplo, sintomas, mobilidade, avaliações do tratamento pelos pacientes e pesquisadores). ARCOXIA[®] 60 mg uma vez ao dia demonstrou eficácia significativa em uma semana de tratamento (quando foi feita a primeira avaliação) e a melhora da lombalgia crônica foi mantida nos pacientes que receberam ARCOXIA[®] durante o período de 12 semanas de tratamento controlado com placebo.

Estudos Especiais

Programa de Estudo Multinacional do Etoricoxibe e Diclofenaco a Longo Prazo na Artrite (MEDAL)

O Programa MEDAL foi desenhado de forma prospectiva para avaliar resultados de segurança cardiovascular por meio dos dados combinados de três estudos individuais, randômicos, duplo-cegos e controlados com comparador ativo (diclofenaco) (estudo MEDAL, EDGE II e EDGE). O programa MEDAL também avaliou a segurança no trato gastrointestinal superior e inferior. Esse programa incluiu 34.701 pacientes com osteoartrite e artrite reumatóide que receberam etoricoxibe 60 mg por dia (OA) ou etoricoxibe 90 mg por dia (OA e AR, 1,5 vez a dose recomendada para osteoartrite) versus diclofenaco 150 mg por dia por período médio de aproximadamente 18 meses; aproximadamente 12.800 pacientes tiveram mais que 24 meses de exposição ao tratamento e alguns até 42 meses.

Os pacientes incluídos no programa apresentavam ampla gama de fatores de risco cardiovascular e gastrointestinal no período basal. Cerca de 47% dos pacientes tinham histórico de hipertensão,

aproximadamente 12% dos pacientes tinham histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (DCA) sintomática e cerca de 38% dos pacientes tinham, no período basal, risco cardiovascular elevado (definido como histórico anterior de DCA sintomática ou ≥ 2 fatores de risco cardiovascular dos 5 subseqüentes (tabagismo ou histórico das seguintes afecções: hipertensão, diabetes *mellitus*, dislipidemia, doença cardiovascular). Foram excluídos os pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea nos 6 meses anteriores à alocação no estudo. O uso de agentes gastroprotetores e de ácido acetilsalicílico em baixas doses foi permitido nos estudos; aproximadamente 50% dos pacientes utilizaram gastroprotetores e aproximadamente 35% utilizaram ácido acetilsalicílico em baixa dose. Nos estudos, a eficácia do etoricoxibe 60 mg e 90 mg demonstrou ser comparável à do diclofenaco.

Os dados de segurança cardiovascular e gastrointestinal estão resumidos abaixo. Outras informações importantes de segurança, inclusive renovascular, estão descritas em **REAÇÕES ADVERSAS**.

Dados cardiovasculares: o programa MEDAL demonstrou que as taxas de eventos adversos cardiovasculares trombóticos graves confirmados (que consistiram de eventos cardíacos, vasculares cerebrais e vasculares periféricos) foram comparáveis entre etoricoxibe e diclofenaco (veja Tabela 1). Para o desfecho primário de eventos CV trombóticos confirmados, o risco relativo entre etoricoxibe e diclofenaco foi 0,95 (intervalo de confiança de 95%: 0,81; 1,11) na análise primária pré-especificada. As taxas para os tipos específicos de eventos trombóticos (por exemplo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) também foram semelhantes entre etoricoxibe e diclofenaco. As taxas mostraram-se semelhantes entre etoricoxibe e diclofenaco ao longo de toda a duração do estudo, inclusive no subgrupo de pacientes que recebeu medicamento por mais que 24 meses. Não houve diferença perceptível na taxa de eventos trombóticos entre etoricoxibe e diclofenaco em todos os subgrupos analisados, inclusive entre as variadas categorias de risco cardiovascular dos pacientes no período basal. A mortalidade cardiovascular, assim como a mortalidade total, foram semelhantes entre os grupos do etoricoxibe e diclofenaco.

**Tabela 1. Taxas Totais de Eventos CV Trombóticos Confirmados
(Dados Combinados do Programa MEDAL)**

	Etoricoxibe (N= 16819) 25.836 Pacientes-anos	Diclofenaco (N= 16483) 24.766 Pacientes-anos	Comparação entre os Tratamentos
	Taxa* (IC 95%)	Taxa* (IC 95%)	Risco Relativo (IC 95%)
Número total de pacientes com desfecho	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Eventos cardíacos	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Eventos vasculares cerebrais	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Eventos vasculares periféricos	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)

*Eventos por 100 pacientes-Anos.
N= número total de pacientes; IC= intervalo de confiança

Dados gastrintestinais: as taxas por 100 pacientes-anos de eventos clínicos confirmados do trato gastrintestinal superior (perfurações, úlceras e sangramentos - PUSs) foram 0,67 (IC 95%, 0,57; 0,77) com etoricoxibe e 0,97 (IC 95%, 0,85; 1,10) com diclofenaco, indicando risco relativo de 0,69 (IC 95%, 0,57; 0,83). As taxas por 100 pacientes-anos de eventos clínicos complicados do trato GI superior foram semelhantes entre etoricoxibe e diclofenaco (0,30 vs. 0,32). Como o risco de eventos do trato GI superior aumenta com a idade, avaliou-se a taxa desses eventos em pacientes idosos. A maior redução de risco foi observada em pacientes com idade ≥ 75 anos; a taxa por 100 pacientes-anos para um evento confirmado no trato GI superior foi mais baixa para o etoricoxibe do que para o diclofenaco (1,35 [IC 95%, 0,94; 1,87] vs. 2,78 [IC 95%, 2,14; 3,56]). Também foram avaliadas as taxas de eventos confirmados no trato GI superior para pacientes que receberam concomitantemente ácido acetilsalicílico em baixas doses e/ou agentes gastroprotetores; os dados estão na tabela 2. As taxas de eventos clínicos confirmados no trato GI inferior foram 0,32 (IC 95%, 0,25; 0,39) vs. 0,38 (IC 95%, 0,31; 0,46) por 100 pacientes-anos para etoricoxibe vs. diclofenaco, indicando risco relativo de 0,84 (IC 95%, 0,63; 1,13).

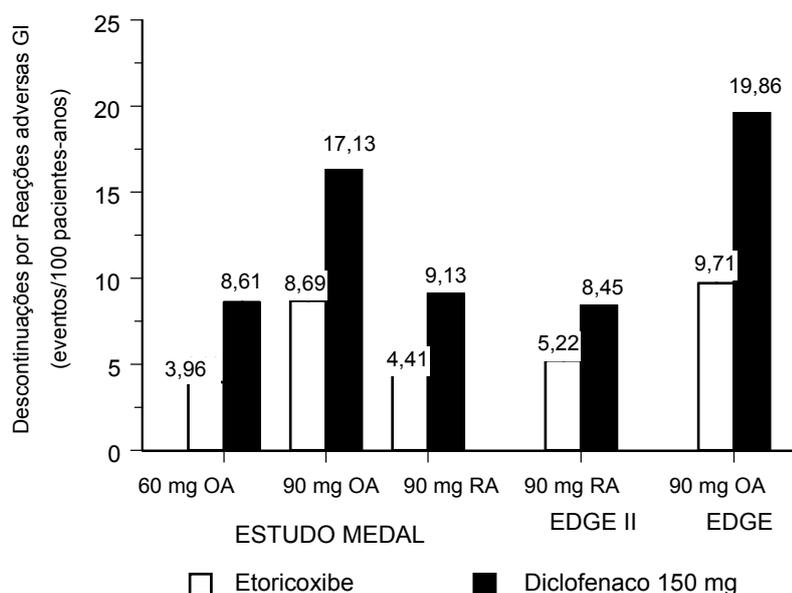
**Tabela 2. Eventos Confirmados no Trato GI Superior
(Dados Combinados do Programa MEDAL)**

	Etoricoxibe	Diclofenaco
	Taxa* (IC 95%)	Taxa* (IC 95%)
Taxa total (Risco relativo 0,69 [0,57, 0,83])	0,67 (0,57; 0,77)	0,97 (0,85; 1,10)
Uso concomitante de ácido acetilsalicílico em baixas doses		
Não	0,38 (0,29; 0,48)	0,73 (0,60; 0,87)
Sim	1,14 (0,94; 1,37)	1,37 (1,15; 1,63)
Uso concomitante de agentes gastroprotetores**		
Não	0,63 (0,49; 0,79)	0,83 (0,67; 1,02)
Sim	0,70 (0,57; 0,84)	1,07 (0,91; 1,25)

*Taxa= eventos por 100 pacientes-anos (PA)= (n/PA) x 100.
IC= intervalo de confiança.
**Cerca de 96% dos agentes gastroprotetores utilizados corresponderam a inibidores da bomba de prótons e misoprostol.

Em cada estudo do programa MEDAL, também se avaliou a tolerabilidade gastrointestinal, definida como a ocorrência de descontinuações de pacientes do estudo por qualquer experiência adversa GI, seja clínica (por exemplo, dispepsia, dor abdominal, úlcera) ou laboratorial (por exemplo, aumento da ALT, aumento da AST), incluindo eventos hepáticos. O desfecho primário dos estudos EDGE e EDGE II foi a tolerabilidade gastrointestinal. Eles compararam etoricoxibe 90 mg por dia e diclofenaco 150 mg por dia em pacientes com osteoartrite (EDGE) e artrite reumatóide (EDGE II). Um dos objetivos secundários do estudo MEDAL foi comparar a tolerabilidade gastrointestinal entre etoricoxibe 60 mg (OA) ou 90 mg (OA e AR) e diclofenaco 150 mg por dia. Nos três estudos, o etoricoxibe demonstrou tolerabilidade GI superior comparado ao diclofenaco (valores de $p < 0,001$; veja figura 1). O benefício da tolerabilidade GI do etoricoxibe foi significativo tanto para os componentes clínicos quanto laboratoriais que compuseram esse desfecho.

Figura 1. Tolerabilidade Gastrointestinal



As reações adversas de origem hepática que levaram à descontinuação também foram avaliadas em cada estudo individual do programa MEDAL. Nos três estudos, a incidência de descontinuação foi significativamente mais baixa nos grupos de tratamento com etoricoxibe 60 mg e 90 mg, em relação aos grupos com diclofenaco 150 mg, para pacientes com osteoartrite e artrite reumatóide.

Análise Combinada de Efeitos Cardiovasculares

No programa de desenvolvimento clínico inicial, aproximadamente 3.100 pacientes foram tratados com etoricoxibe ≥ 60 mg diariamente por 12 semanas ou mais. Não houve diferença perceptível na taxa de eventos cardiovasculares trombóticos graves entre os pacientes que receberam etoricoxibe em doses ≥ 60 mg ou AINEs, com exceção do naproxeno. A taxa desses eventos foi mais alta em pacientes que receberam o etoricoxibe em comparação com os que receberam naproxeno 500 mg duas vezes ao dia. A diferença de atividade antiplaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 pode ser de significância clínica em pacientes com risco de eventos tromboembólicos. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistêmica (e, portanto, possivelmente endotelial) sem afetar a tromboxana plaquetária.

Dados Adicionais de Segurança Gastrointestinal

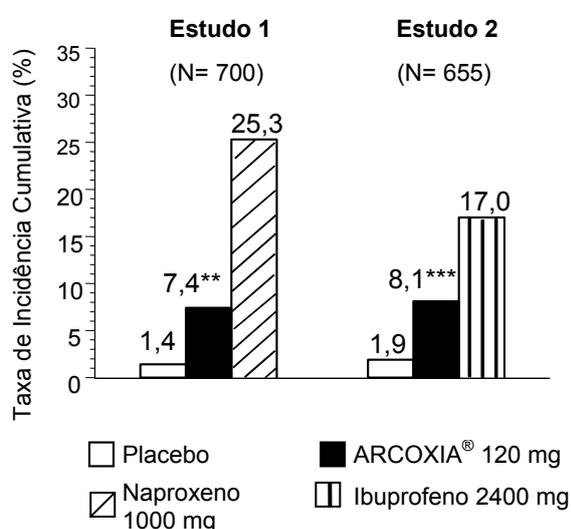
Os estudos especiais a seguir foram conduzidos para avaliar se ARCOXIA[®], um inibidor seletivo da COX-2, está associado a menos toxicidade GI do que os AINEs não seletivos.

Endoscopia Digestiva Alta em Pacientes com Artrite Reumatóide ou Osteoartrite

A incidência cumulativa de úlceras gastroduodenais foi significativamente mais baixa em pacientes que receberam ARCOXIA® 120 mg uma vez ao dia, em comparação com os pacientes que receberam um de dois AINES não seletivos (naproxeno 500 mg duas vezes ao dia ou ibuprofeno 800 mg três vezes ao dia) em dois estudos endoscópicos, duplo-cegos, com duração de 12 semanas. No 1º estudo, foram envolvidos 700 pacientes com OA ou AR e no 2º estudo, 655 pacientes com OA. A incidência cumulativa de úlceras entre os pacientes que receberam ARCOXIA® foi mais alta do que entre os que receberam placebo (ver os resultados desses estudos na figura 2).

Figura 2

Incidência Cumulativa de Úlcera Gastroduodenal ≥ 3 mm por Anos de Sobrevida após 12 Semanas para os Dois Estudos Endoscópicos (Intenção de Tratar)



- * Os resultados das análises cujo desfecho foi úlcera gastroduodenal ≥ 5 mm foram compatíveis
- ** $p < 0,001$ versus naproxeno 500 mg 2x/dia.
- *** $p = 0,007$ versus ibuprofeno 800 mg 3x/dia.

Os dois estudos endoscópicos incluíram pacientes cujo risco de úlceras gastrintestinais (GI) era mais alto; isto é, pacientes com infecção ativa por *Helicobacter pylori*, com erosões gastroduodenais no período basal, histórico de perfuração, úlcera ou sangramento (PUSs) e/ou pacientes que faziam uso concomitante de corticosteróides. Dos pacientes incluídos, 400 (28%) tinham idade igual ou superior a 65 anos. A vantagem de ARCOXIA[®] sobre o naproxeno ou o ibuprofeno foi mantida nesses subgrupos de risco mais alto.

Análise Combinada de Segurança Gastrintestinal

Entre os 3.122 pacientes que receberam ARCOXIA[®] em dez estudos clínicos controlados, com 12 a 113 semanas de duração (a maioria foi incluída em estudos com duração superior a três meses) e nos quais foram administradas doses diárias de 60 mg a 120 mg, sete pacientes apresentaram um evento grave do trato GI superior durante o período de um ano: em quatro pacientes, ocorreu sangramento no trato GI superior em um período de três meses (no 11^o, 35^o, 35^o e 64^o dias, respectivamente) (0,13%); em dois pacientes, em um período de seis meses (no 100^o e 126^o dias) (0,19%); no sétimo paciente, em 12 meses (195^o dia) (0,22%). Aproximadamente 15% desses 3.122 pacientes participavam de estudos que excluía a presença de úlceras à admissão. Não se sabe se essa população é representativa da população geral.

Análise Combinada da Tolerabilidade Clínica Gastrintestinal

Uma análise combinada pré-especificada de oito estudos clínicos que envolveram aproximadamente 4.000 pacientes com OA, AR ou lombalgia crônica avaliou a taxa de incidência quanto aos seguintes desfechos: 1) descontinuação por sintomas no trato GI superior; 2) descontinuação por qualquer experiência adversa no trato GI; 3) pacientes que passaram a utilizar medicamentos gastroprotetores (incluindo antagonistas dos receptores H₂, misoprostol e inibidores da bomba de prótons); e 4) pacientes que passaram a utilizar quaisquer medicamentos para o trato GI. Houve redução de risco aproximada de 50% para esses desfechos entre os pacientes que receberam ARCOXIA[®] (60 mg, 90 mg ou 120 mg uma vez ao dia) em comparação com os pacientes que receberam AINEs não seletivos (naproxeno 500 mg duas vezes ao dia ou diclofenaco 50 mg três vezes ao dia). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre ARCOXIA[®] e placebo.

Avaliação de Perda de Sangue Oculto nas Fezes em Indivíduos Sadios

Para avaliar a integridade da mucosa de todo o trato gastrintestinal, foram comparadas as perdas de sangue pelas fezes com a administração de ARCOXIA[®] 120 mg uma vez ao dia, ibuprofeno 2.400 mg uma vez ao dia e placebo em um estudo que utilizou hemácias radiomarcadas com ⁵¹Cr e envolveu 62 homens sadios. Após quatro semanas de administração de ARCOXIA[®] 120 mg, não houve aumento significativo na quantidade de perda de sangue nas fezes comparativamente ao placebo. Em contrapartida, a administração de ibuprofeno 2.400 mg/dia causou aumento significativo da perda de sangue fecal em comparação com os indivíduos que receberam placebo e os que receberam ARCOXIA[®].

Estudo da Função Renal em Pacientes Idosos

Um estudo com distribuição randômica, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos avaliou os efeitos de 15 dias de tratamento de etoricoxibe (90 mg), celecoxibe (200 mg 2x/dia), naproxeno (500 mg 2x/dia) e placebo sobre excreção urinária de sódio, pressão arterial e outros parâmetros da função renal em pacientes com 60 a 85 anos de idade que recebiam uma dieta de 200-mEq/dia de sódio. O etoricoxibe, o celecoxibe e o naproxeno apresentaram efeitos similares sobre a excreção urinária de sódio durante as 2 semanas de tratamento. Todos os comparadores ativos apresentaram aumento na pressão arterial sistólica em relação ao placebo; no entanto, o etoricoxibe foi associado a aumento estatisticamente significativo no 14^o dia em comparação com o celecoxibe e com o naproxeno (alteração média em relação ao período basal para pressão arterial sistólica: etoricoxibe 7,7 mmHg, celecoxibe 2,4 mmHg, naproxeno 3,6 mmHg).

INDICAÇÕES

ARCOXIA[®] é indicado para:

- tratamento agudo e crônico dos sinais e sintomas da osteoartrite (OA) e da artrite reumatóide (AR);
- tratamento da espondilite anquilosante;
- alívio da dor crônica;

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da COX-2 deve ser baseada em uma avaliação global dos riscos individuais do paciente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

CONTRA-INDICAÇÕES

ARCOXIA[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, em casos de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV), doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral estabelecida (incluindo pacientes que tenham sido submetidos recentemente à cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30° C.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

ARCOXIA[®] é administrado por via oral e pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Artrite

Osteoartrite: a dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia.

Artrite Reumatóide: a dose recomendada é de 90 mg uma vez ao dia.

Espondilite Anquilosante: a dose recomendada é de 90 mg uma vez ao dia.

Dor Crônica: a dose recomendada é de 60 mg uma vez ao dia.

Doses maiores que as recomendadas para cada indicação não demonstraram ser mais eficazes ou não foram estudadas; portanto:

- a dose para osteoartrite não deve exceder 60 mg ao dia;
- a dose para artrite reumatóide não deve exceder 90 mg ao dia;
- a dose para espondilite anquilosante não deve exceder 90 mg ao dia;
- a dose para dor crônica não deve exceder 60 mg ao dia.

Como os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve-se utilizar a dose mais baixa possível pelo período de tempo mais curto possível. A necessidade do paciente de alívio sintomático e a resposta ao tratamento devem ser reavaliadas periodicamente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Idade, Sexo ou Raça

Não são necessários ajustes posológicos para idosos, ou com base no sexo, ou na raça.

Insuficiência Hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5-6), a dose de 60 mg uma vez ao dia não deve ser excedida. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de

Child-Pugh de 7-9), a dose deve ser reduzida; a dose de 60 mg **em dias alternados** não deve ser excedida. Não há dados clínicos ou farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh >9) (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Insuficiência Renal

O tratamento com ARCOXIA[®] não é recomendado para pacientes com doença renal avançada (*clearance* de creatinina <30 mL/min). Não são necessários ajustes posológicos para pacientes com insuficiência renal leve/moderada (*clearance* de creatinina ≥30 mL/min) (veja **ADVERTÊNCIAS**).

ADVERTÊNCIAS

Estudos clínicos sugerem que a classe de inibidores seletivos da COX-2 pode estar associada a risco aumentado de eventos trombóticos (particularmente IM e AVC), em relação ao placebo e alguns AINEs (naproxeno). Como os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve-se utilizar a menor dose efetiva diária pelo período de tempo mais curto possível. A necessidade do paciente de alívio sintomático e sua resposta ao tratamento devem ser periodicamente reavaliadas.

Os pacientes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo) devem ser tratados apenas com o etoricoxibe após criteriosa consideração.

Os inibidores seletivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico para a profilaxia cardiovascular porque não exercem efeito nas plaquetas. Como o etoricoxibe, membro dessa classe de inibidores seletivos, não inibe a agregação plaquetária, o tratamento antiplaquetário não deve ser descontinuado.

Há aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrintestinais (ulceração gastrintestinal ou outras complicações gastrintestinais) com o uso de etoricoxibe, outros inibidores seletivos da COX-2 e AINEs, quando administrados concomitantemente ao ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas). A diferença relativa de segurança gastrintestinal entre os inibidores seletivos da COX-2 mais ácido acetilsalicílico versus AINEs mais ácido acetilsalicílico ainda não foi adequadamente avaliada em estudos clínicos de longa duração.

O tratamento com ARCOXIA[®] não é recomendado para pacientes com doença renal avançada. Considerando-se a experiência clínica muito limitada em pacientes com *clearance* de creatinina <30 mL/min, recomenda-se monitorização rigorosa da função renal desses pacientes caso seja necessário instituir tratamento com ARCOXIA[®].

A administração de AINEs em longo prazo resultou em necrose papilar renal e outros danos renais. As prostaglandinas renais podem desempenhar um papel compensatório na manutenção da perfusão renal; portanto, quando há comprometimento da perfusão renal, a administração de ARCOXIA[®] pode reduzir a formação de prostaglandinas e, secundariamente, o fluxo sanguíneo renal, comprometendo, dessa forma, a função renal. O risco de tal resposta é maior nos pacientes com comprometimento significativo preexistente da função renal, insuficiência cardíaca não compensada ou cirrose; deve-se considerar a monitorização da função renal nesses pacientes. A exemplo de outras medicações conhecidas por inibir a síntese das prostaglandinas, seria esperado que a descontinuação do tratamento com ARCOXIA[®] fosse seguida pelo retorno às condições de pré-tratamento.

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com ARCOXIA[®] em pacientes com desidratação considerável. É recomendável proceder à reidratação de tais pacientes antes de iniciar o tratamento com ARCOXIA[®].

Como outras medicações conhecidas por inibir a síntese das prostaglandinas, foram observados retenção hídrica, edema e hipertensão em alguns pacientes que receberam ARCOXIA[®]. **Deve-se**

considerar a possibilidade de retenção hídrica, edema ou hipertensão quando ARCOXIA[®] for utilizado em pacientes com edema, hipertensão ou insuficiência cardíaca preexistentes. Todos antiinflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo o etoricoxibe, podem ser associados ao aparecimento ou recorrência da insuficiência cardíaca congestiva (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). O etoricoxibe pode estar associado a casos mais frequentes e graves de hipertensão do que outros AINEs e inibidores seletivos da COX-2, particularmente em altas doses. Portanto, deve-se dispensar atenção especial ao monitoramento da pressão arterial durante o tratamento com etoricoxibe. Se a pressão arterial se elevar significativamente, deve ser considerada a implementação de um tratamento alternativo.

Os médicos devem estar cientes de que determinados pacientes podem desenvolver úlcera(s) e complicações relacionadas a úlceras no trato gastrointestinal superior, independentemente do tratamento. Embora o risco de toxicidade gastrointestinal não seja eliminado com ARCOXIA[®], os resultados do programa MEDAL demonstram que o risco de toxicidade GI nos pacientes tratados com ARCOXIA[®] 60 mg ou 90 mg por dia é significativamente menor que com 150 mg de diclofenaco por dia. Em estudos clínicos com ibuprofeno e naproxeno, o risco de úlceras detectadas por endoscopia foi mais baixo em pacientes que receberam ARCOXIA[®] 120 mg uma vez ao dia do que em pacientes que receberam os AINEs não seletivos. Embora o risco de úlceras detectadas por endoscopia tenha sido baixo em pacientes que receberam ARCOXIA[®] 120 mg, foi mais alto do que o observado em pacientes que receberam placebo. Ocorreram úlceras e complicações relacionadas a úlceras no trato gastrointestinal superior em pacientes que receberam ARCOXIA[®]. Esses eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o uso e sem sinais ou sintomas de alarme. Independentemente do tratamento, sabe-se que pacientes com histórico de perfurações, úlceras e sangramentos gastrointestinais (PUSs) e pacientes com mais de 65 anos de idade apresentam risco mais alto de ocorrência de PUSs.

Em estudos clínicos, foram relatados aumentos de alanina-aminotransferase (ALT) e/ou de aspartato-aminotransferase (AST) (aproximadamente três ou mais vezes o limite superior da normalidade) em cerca de 1% dos pacientes que receberam ARCOXIA[®] 60 mg e 90 mg diariamente, durante até um ano. A incidência de aumento da ALT e/ou AST em pacientes que receberam ARCOXIA[®] 60 mg e 90 mg diariamente foi semelhante à observada em pacientes que receberam naproxeno 1.000 mg ao dia, porém notadamente inferior à observada no grupo que recebeu diclofenaco 150 mg ao dia. Essas elevações desapareceram nos pacientes que receberam ARCOXIA[®] e, em cerca de metade dos casos, sem necessidade de interromper o tratamento.

Um paciente com sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática ou que tenha apresentado alterações em um exame das provas funcionais hepáticas deve ser avaliado; se as anormalidades funcionais persistirem (resultados três vezes acima do limite superior da normalidade), ARCOXIA[®] deve ser descontinuado.

ARCOXIA[®] deve ser utilizado com cautela por pacientes que já tenham apresentado crises agudas de asma, urticária ou rinite desencadeadas pelo uso de salicilatos ou inibidores não específicos da ciclooxigenase. Uma vez que a fisiopatologia dessas reações é desconhecida, os médicos devem pesar os benefícios potenciais da prescrição de ARCOXIA[®] contra os possíveis riscos.

Ao utilizar etoricoxibe em idosos e em pacientes com disfunção renal, hepática, ou cardíaca, deve ser mantida supervisão médica apropriada. Se esses pacientes piorarem durante o tratamento, devem ser adotadas medidas adequadas, inclusive a descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs e de alguns inibidores seletivos da COX-2 durante a vigilância pós-comercialização (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Esses eventos graves podem ocorrer de forma inesperada. Aparentemente, o risco de tais reações é mais alto no início do tratamento: na maioria dos casos a

manifestação da reação ocorreu no primeiro mês de tratamento. Reações graves de hipersensibilidade (do tipo anafilaxia e angioedema) foram relatadas em pacientes que receberam etoricoxibe (veja **REAÇÕES ADVERSAS**). Alguns inibidores seletivos da COX-2 têm sido associados a risco aumentado de reações cutâneas em pacientes com histórico de qualquer alergia a medicamentos. O etoricoxibe deve ser descontinuado ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

ARCOXIA[®] pode mascarar a febre, que é um sinal de infecção. O médico deve estar ciente dessa possibilidade ao utilizar ARCOXIA[®] em pacientes sob tratamento para infecção.

Gravidez

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A exemplo de outros medicamentos que sabidamente inibem a síntese das prostaglandinas, o uso de ARCOXIA[®] deve ser evitado no fim da gravidez porque pode causar fechamento prematuro do ducto arterioso.

Estudos de reprodução conduzidos em ratos, nos quais foram administradas doses de até 15 mg/kg/dia (aproximadamente 1,5 vez a dose para seres humanos [90 mg] com base na exposição sistêmica), não evidenciaram anormalidades no desenvolvimento. Com doses de aproximadamente 2 vezes a indicada para adultos (90 mg), com base na exposição sistêmica, foi observada baixa incidência de malformações cardiovasculares e aumento na perda pós-implantação em coelhos aos quais foi administrado etoricoxibe. Com exposições sistêmicas aproximadamente iguais ou menores que a dose diária para humanos (90 mg), não foi observado nenhum efeito no desenvolvimento. Entretanto, estudos de reprodução em animais nem sempre predizem a resposta em seres humanos. Não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. ARCOXIA[®] só deve ser usado durante os dois primeiros trimestres da gravidez se o benefício potencial justificar o possível risco para o feto.

Lactação

O etoricoxibe é excretado no leite de ratas, porém não se sabe se ele é excretado no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e tendo em vista as reações adversas que podem ser causadas pelos medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do etoricoxibe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso em Idosos

A farmacocinética em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) e pacientes jovens é semelhante. Em estudos clínicos, foi observada maior incidência de reações adversas nos pacientes mais idosos em comparação com os mais jovens; as diferenças relativas entre os grupos do etoricoxibe e controle foram semelhantes nos idosos e jovens. A maior sensibilidade em alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Varfarina: em indivíduos estabilizados sob tratamento crônico com a varfarina, a administração de ARCOXIA[®] 120 mg uma vez ao dia foi associada a aproximadamente 13% de aumento no tempo de protrombina (*International Normalized Ratio* – INR). Em pacientes que estejam recebendo varfarina ou agentes semelhantes, deve-se proceder a monitorização-padrão dos valores de INR ao se iniciar ou alterar o tratamento com ARCOXIA[®], principalmente nos primeiros dias de tratamento.

Rifampicina: a co-administração de ARCOXIA[®] e rifampicina, um potente indutor do metabolismo hepático, reduziu em 65% a área sob a curva da concentração plasmática (AUC) do etoricoxibe. Esta interação deve ser considerada quando ARCOXIA[®] for administrado com a rifampicina.

Metotrexato: dois estudos pesquisaram os efeitos de ARCOXIA[®] nas doses de 60 mg, 90 mg e 120 mg administradas uma vez ao dia durante sete dias em pacientes com artrite reumatóide que recebiam doses de 7,5 mg a 20 mg de metotrexato uma vez por semana. Em um estudo, as doses de ARCOXIA[®] 60 mg e 90 mg não exerceram efeito na concentração plasmática do metotrexato (conforme avaliado pela AUC) ou na depuração renal, o que também ocorreu com a dose de ARCOXIA[®] 120 mg em um estudo. Em outro estudo, ARCOXIA[®] na dose de 120 mg aumentou a concentração plasmática do metotrexato em 28% (conforme avaliado pela AUC) e reduziu a depuração renal do metotrexato em 13%. A monitorização da toxicidade relacionada ao metotrexato deve ser considerada quando este for administrado concomitantemente a doses maiores de 90 mg ao dia de ARCOXIA[®].

Diuréticos, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAls): relatos sugerem que os AINEs incluindo os inibidores seletivos da COX-2 podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos, dos inibidores da ECA e dos AAls. Essa interação deve ser considerada quando ARCOXIA[®] for administrado concomitantemente com estes produtos.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou pacientes com hipovolemia, incluindo pacientes sob tratamento diurético) que estejam sendo tratados com AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, a administração concomitante de inibidores da ECA ou de AAls pode resultar em deterioração adicional da função renal, inclusive possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são em geral reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cuidado, particularmente em idosos.

Lítio: relatos sugerem que os AINEs não seletivos e os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar os níveis plasmáticos de lítio. Essa interação deve ser considerada quando ARCOXIA[®] for administrado concomitantemente com lítio.

Ácido Acetilsalicílico: ARCOXIA[®] pode ser administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico em baixas doses para profilaxia cardiovascular. Em estado de equilíbrio, a dose de 120 mg de etoricoxibe uma vez ao dia não exerceu efeito na atividade antiplaquetária do ácido acetilsalicílico em baixas doses (81 mg uma vez ao dia). Entretanto, a administração concomitante de ARCOXIA[®] com baixas doses de ácido acetilsalicílico aumenta a taxa de ulceração ou de outras complicações do trato gastrointestinal em comparação com o uso de ARCOXIA[®] isoladamente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Anticoncepcionais Orais: a administração concomitante de ARCOXIA[®] 60 mg e de um anticoncepcional oral com 35 mcg de etinilestradiol e 0,5 a 1 mg de noretindrona durante 21 dias aumentou a AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio do etinilestradiol em 37%; a administração concomitante, ou com intervalo de 12 horas, de ARCOXIA[®] 120 mg com o mesmo anticoncepcional oral aumentou a AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio do etinilestradiol em 50% a 60%. Esse aumento da concentração do etinilestradiol deve ser considerado ao se escolher um anticoncepcional oral para

ser utilizado com ARCOXIA[®]. Um aumento na exposição ao etinilestradiol pode aumentar a incidência de eventos adversos associados aos anticoncepcionais orais (por exemplo, eventos tromboembólicos venosos em mulheres com risco).

Terapia de Reposição Hormonal: a administração de ARCOXIA[®] 120 mg com estrogênios conjugados para terapia de reposição hormonal (0,625 mg de estrogênios conjugados), durante 28 dias, aumentou a média da AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio da estrona não conjugada (41%), da equilina (76%) e do 17-β-estradiol (22%). O efeito das doses de ARCOXIA[®] recomendadas para uso crônico (60 mg e 90 mg) não foi estudado. Os efeitos da dose de ARCOXIA[®] 120 mg na exposição (AUC_{0-24h}) a estes componentes estrogênicos foram inferiores à metade daqueles observados quando o preparado de estrogênios conjugados foi administrado isoladamente e a dose foi aumentada de 0,625 mg para 1,25 mg. A importância clínica desse aumento é desconhecida e a administração de doses mais altas de estrogênios conjugados em combinação com ARCOXIA[®] não foi estudada. Esse aumento na concentração estrogênica deve ser levado em consideração ao selecionar uma terapia de reposição hormonal para ser utilizada com ARCOXIA[®].

Outros: em estudos de interação medicamentosa, ARCOXIA[®] não exerceu efeitos clinicamente importantes na farmacocinética da prednisona/prednisolona ou da digoxina.

Antiácidos e Cetoconazol (um potente inibidor da CYP3A4): não exerceram efeitos clinicamente importantes na farmacocinética de ARCOXIA[®].

REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos, ARCOXIA[®] foi avaliado quanto a segurança em aproximadamente 4.800 indivíduos, incluindo aproximadamente 3.400 pacientes com osteoartrite, artrite reumatóide ou lombalgia crônica (aproximadamente 600 pacientes com osteoartrite ou artrite reumatóide foram tratados por um ano ou mais).

As seguintes reações adversas relacionadas à medicação foram relatadas em estudos clínicos que envolveram pacientes com osteoartrite, artrite reumatóide ou lombalgia crônica que receberam medicação durante até 12 semanas. As seguintes reações adversas ocorreram em 1% ou mais dos pacientes que receberam ARCOXIA[®] e com incidência mais alta do que a observada com o placebo: astenia/fadiga, tontura, edema de membros inferiores, hipertensão, dispepsia, pirose, náusea, cefaléia, aumento de ALT e AST.

O perfil de reações adversas foi semelhante em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatóide tratados com ARCOXIA[®] durante um ano ou mais.

No MEDAL, estudo que incluiu 23.504 pacientes e foi direcionado pelo desfecho dos resultados dos eventos cardiovasculares, a segurança de ARCOXIA[®] 60 mg ou 90 mg por dia foi comparada com diclofenaco 150 mg por dia em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatóide (a média de duração do tratamento foi de 20 meses). Nesse amplo estudo, foram registrados apenas os eventos adversos graves e as descontinuações causadas por qualquer tipo de evento adverso. As taxas de eventos cardiovasculares trombóticos graves confirmados foram semelhantes entre ARCOXIA[®] e diclofenaco. A incidência de descontinuações por eventos adversos relacionados à hipertensão foi inferior a 3% em cada grupo de tratamento; entretanto, foram demonstradas taxas de descontinuação por esses eventos significativamente maiores para ARCOXIA[®] 60 mg e 90 mg do que para o diclofenaco. A incidência de eventos adversos por insuficiência cardíaca congestiva (descontinuações e eventos graves) e a incidência de descontinuações em razão de edema tiveram taxas semelhantes para ARCOXIA[®] 60 mg e para o diclofenaco; no entanto, a incidência desses eventos foi mais alta para ARCOXIA[®] 90 mg do que para o diclofenaco. A incidência de descontinuações por fibrilação atrial foi maior para etoricoxibe quando comparado com o diclofenaco.

Os estudos EDGE e EDGE II compararam a tolerabilidade gastrointestinal de etoricoxibe 90 mg por dia (1,5 vez a dose recomendada para osteoartrite) com a de diclofenaco 150 mg por dia em 7.111 pacientes com osteoartrite (estudo EDGE, média de duração do tratamento: 9 meses) e 4.086 pacientes com artrite reumatóide (EDGE II, média de duração do tratamento: 19 meses). Em cada um desses estudos, o perfil de reações adversas de ARCOXIA[®] foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos clínicos controlados com placebo, fases IIb/III; entretanto, reações adversas relacionadas a edema e hipertensão ocorreram a uma taxa mais elevada com etoricoxibe 90 mg do que com diclofenaco 150 mg por dia. A taxa de eventos cardiovasculares trombóticos graves confirmados foi semelhante nos dois grupos de tratamento.

No programa de desenvolvimento clínico inicial, aproximadamente 3.100 pacientes foram tratados com etoricoxibe \geq 60 mg/dia por 12 semanas ou mais. Não houve diferença perceptível na taxa de eventos cardiovasculares trombóticos graves entre os pacientes que receberam etoricoxibe \geq 60 mg ou AINEs, com exceção do naproxeno. No entanto, a taxa desses eventos foi mais alta em pacientes que receberam etoricoxibe em comparação com aqueles que receberam naproxeno 500 mg duas vezes ao dia.

Em um estudo clínico sobre espondilite anquilosante, os pacientes receberam 90 mg de ARCOXIA[®] uma vez ao dia durante até um ano (N= 126). O perfil de reações adversas nesse estudo foi geralmente semelhante ao relatado nos estudos crônicos de osteoartrite, artrite reumatóide e lombalgia crônica.

Experiência após a Comercialização

Após a comercialização de ARCOXIA[®], foram relatadas as reações adversas descritas abaixo.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas/anafilactóides, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, insônia, confusão, alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia, sonolência.

Distúrbios oculares: visão turva.

Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, angina.

Distúrbios vasculares: crise hipertensiva.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: broncoespasmo.

Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, aftas, úlceras pépticas, incluindo perfuração e sangramento (principalmente em pacientes idosos), vômitos, diarreia.

Distúrbios hepatobiliares: hepatite, icterícia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema, prurido, eritema, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária.

Distúrbios renais e urinários: comprometimento renal, incluindo insuficiência renal, geralmente reversível após descontinuação do tratamento (veja **ADVERTÊNCIAS**).

SUPERDOSE

Em estudos clínicos, a administração de doses únicas de até 500 mg e de doses múltiplas de até 150 mg/dia de ARCOXIA[®] durante 21 dias não resultou em toxicidade significativa. Existem relatos de superdose aguda de etoricoxibe, embora na maioria dos casos não tenham sido relatadas reações adversas. As reações adversas observadas com mais frequência foram compatíveis com o perfil de segurança do etoricoxibe (por ex. eventos gastrointestinais, eventos renovasculares).

No caso de superdose é razoável utilizar as medidas usuais de suporte (p. ex., remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitorização clínica e instituição de tratamento de suporte, se necessário).

O etoricoxibe não é dialisável por hemodiálise; não se sabe se o etoricoxibe é dialisável por diálise peritoneal.

ARMAZENAGEM

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura abaixo de 30° C.

Não tome este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0029.0035

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF- SP nº 16.243

Produzido por:

Merck & Co., Inc.,
2778 South East Side Highway
Elkton, VA 22827 - EUA

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0003-04 - Indústria Brasileira

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Indústria Brasileira

*Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

Número do lote, data de fabricação e data de validade: veja cartucho.

WPC 112008

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**