

boletín de avaliación FARMACOTERAPÉUTICA de novos Medicamentos

Nº. 2 - ano 2005

Etoricoxib

Principio activo	Etoricoxib
Nome comercial	Arcoxia®
Presentación/PVP	
60 mg 28 comprimidos recubertos	49,15 €
90 mg 28 comprimidos recubertos	49,15 €
120 mg 7 comprimidos recubertos	12,29 €
Grupo terapéutico	AM01AH E05 Antiinflamatorios: Coxibs
Laboratorio fabricante	Merck Sharp Dhome
Data comercialización	Xaneiro 2005
Condicions dispensación	Homologación sanitaria de receitas

Avaliación	Pouca ou nula mellora terapéutica O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que está indicado
Data avaliación	Marzo 2005

1 DESCRICIÓN

Etoricoxib é un novo AINE, inhibidor selectivo da COX-2, relacionado química e farmacoloxicamente cos outros medicamentos do seu grupo terapéutico. Inhibe o enzima ciclooxigenasa, principal responsable da síntese de prostaglandinas e, de xeito moi selectivo, á isoforma 2 (COX-2). A COX-2 é inducida polos estímulos proinflamatorios, sendo a principal responsable da síntese dos mediadores da dor, inflamación e febre. A inhibición da COX-2 dá

lugar ao efecto analxésico e antiinflamatorio dose-dependente.

Etoricoxib adminístrase por vía oral e presenta unha biodisponibilidade absoluta do 100%, con elevada unión a proteínas plasmáticas. Metabolízase no fígado a través do citocromo P450, principalmente polo isoenzima CYP3A4. Excrétase por vía urinaria, cunha semivida de eliminación aproximada de 14,5 horas.

Entre as súas reaccións adversas máis frecuentes atópanse cefaleas, mareos, astenia e fatiga. Tamén hai que ter en conta os seus efectos adversos sobre o sistema cardiovascular, que provocaron que a Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios emitira unha comunicación oficial de seguridade o 18 de febreiro de 2005, restrinxindo o seu uso en pacientes con risco cardiovascular.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- Alivio sintomático da artrose, a artrite reumatoide e a dor e signos da inflamación asociados á artrite gotosa aguda.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Etoricoxib pode administrarse con ou sen alimentos, aínda que a aparición do efecto pode ser máis rápida ao administrarse sen alimentos.

Artrose: a dose recomendada é de **60 mg** administrada unha vez ao día por vía oral.

Artrite reumatoide: a dose recomendada é de **90 mg** administrada unha vez ao día por vía oral.

Artrite gotosa aguda: a dose recomendada é de **120 mg** administrada unha vez ao día por vía oral. Na artrite gotosa aguda debe utilizarse soamente durante o período sintomático agudo. Non hai nos ensaios clínicos datos de

utilización de etoricoxib en artrite gotosa aguda durante períodos de tratamento superiores a 8 días.

Doses maiores ás recomendadas para cada indicación non amosaron eficacia adicional ou non foron estudadas, polo que as doses anteriores son as **doses máximas recomendadas**. Aconséllase que se utilicen as doses máis baixas coas que se obteñan efectos beneficiosos. A duración do tratamento será o máis curta posible, avaliando de xeito periódico a súa continuidade, sobre todo en pacientes con artrose e/ou risco cardiovascular.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

Ensaio clínico de pacientes con artrose

■ Ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, dobre cego e controlado con placebo e naproxeno, de 12 semanas de duración, con 501 pacientes, para avaliar a eficacia e tolerabilidade de etoricoxib 60 mg (n=224) unha vez ao día fronte a naproxeno 500 mg 2 veces ao día (n=221) ou placebo (n= 56). As variables primarias foron a dor, medida pola escala WOMAC (West Ontario and McMaster Universities OA Index), e a percepción por parte do paciente do estado da enfermidade (PGART). Os resultados obtidos amosan que a eficacia de etoricoxib foi similar a naproxeno e superior a placebo. A tolerabilidade foi semellante nos brazos con etoricoxib e naproxeno.

■ Ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, dobre cego e controlado con diclofenaco, de 6 semanas de duración, con 516 pacientes, para comparar a eficacia e tolerabilidade de etoricoxib 60 mg 1 vez ao día (n= 256) e diclofenaco 50 mg 3 veces ao día (n =260). As variables primarias foron a dor, medida pola escala WOMAC (West Ontario and McMaster Universities OA Index), e a percepción por parte do paciente do estado da enfermidade (PGART). Os

resultados obtidos na avaliación das variables primarias amosan que a eficacia de etoricoxib e a tolerabilidade foi similar a diclofenaco.

Neste ensaio avaliou-se coma variable secundaria a rapidez da resposta analxésica mediante a medida da resposta global do paciente utilizando a escala Likert ás 4 horas despois da dose matinal no primeiro e segundo día, non existindo diferenzas estatísticas entre ambos brazos do ensaio.

Ensaio clínico de pacientes con artrite reumatoide

■ Ensaio clínico multicéntrico aleatorizado dobre cego e controlado con placebo e naproxeno, de 12 semanas de duración, con 891 pacientes, de etoricoxib 90 mg 1 vez ao día (n=353) fronte a placebo (n = 357) e naproxeno 500 mg 2 veces ao día (n = 181). A variable principal de eficacia foi a mellora da tumefacción e da dor das articulacións afectas. Os resultados de eficacia obtidos non amosan diferenzas significativas entre ambos etoricoxib e naproxeno.

O 57% dos pacientes estaba a tratamento concomitante con corticoides e con medicamentos modificadores da enfermidade, incluíndo metotrexato.

Ensaio clínico de pacientes con artrite gotosa aguda

■ Ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, dobre cego e controlado con indometacina, de 8 días de duración, con 150 pacientes, para avaliar a eficacia e tolerabilidade de etoricoxib 120 mg unha vez ao día (n= 75) fronte a indometacina 50 mg 3 veces ao día (n= 75). A variable principal de eficacia foi a valoración da dor por parte do paciente entre os días 2-5 de tratamento medida mediante a escala Likert. Ambos brazos do ensaio experimentaron unha melloría semellante da dor durante o período de tratamento.

■ Ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, dobre cego e controlado con indometacina de 8 días de duración, con 189 pacientes, para avaliar a eficacia e tolerabilidade de etoricoxib 120 mg 1 vez ao día (n= 103) fronte á indometacina 50 mg 3 veces ao día (n= 86). A variable principal de eficacia foi a valoración da dor por parte do paciente entre os días 2-5 de tratamento medida coa escala Likert. Etoricoxib presentou unha eficacia semellante á indometacina no control da dor e na rapidez de acción.

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

O perfil de reaccións adversas de etoricoxib foi avaliado en aproximadamente 4.800 pacientes obténdose similares resultados en pacientes con artrose, artrite reumatoide e artrite gotosa aguda.

Táboa 1: Reaccións adversas

	FRECUENTES (1-10%)	INFRECUENTES (0,1-1%)	RARAS (0,01- 0,1%)
Trastornos xerais	Astenia/fatiga, síndrome pseudogripal, mareos, cefaleas	Dor torácica, edema/retención de líquidos, rubefacción	
Sistema cardiovascular		Insuficiencia cardíaca conxestiva, hipertensión arterial, cambios inespecíficos no EKG	Infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular
Sistema dixestivo e hepatobiliar	Dor abdominal, diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, náuseas, aumento de ALT (GPT) e AST (GOT)	Gastroenterite, distensión abdominal, refluxo acedo, síndrome de colon irritable, esofaxite, aftas orais e vómitos	Úlceras pépticas incluíndo perforación e hemorraxia GI
Sistema metabólico e nutricional		Ganancia de peso	
Sistema musculoesquelético		Cambras, artromialxias, rixidez músculo-esquelética	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedade, depresión	
Sistema nervioso		Insomnio, somnolencia, parestesia, hipoestesia	
Sistema respiratorio		Tos, disnea, epistaxe	
Pel e anexos		Edema facial, prurito, equimose	Urticaria, reaccións de hipersensibilidade
Órganos dos sentidos		Visión borrosa, tinnitus, disxeusia	
Sistema uroxenal		Infección urinaria, proteinuria	Insuficiencia renal, incluíndo fallo renal, reversible tras deixar o tratamento

Tamén se comunicaron as seguintes **reaccións adversas graves** relacionados cos AINEs e que non poden ser excluídas para etoricoxib: nefrotoxicidade incluíndo nefrite intersticial e síndrome nefrótico; hepatotoxicidade, incluíndo insuficiencia hepática e ictericia; reaccións cutáneo-mucosa e reaccións cutáneas graves.

CONTRAINDICACIÓNS:

- Hipersensibilidade a etoricoxib ou aos excipientes (excipientes de declaración obrigatoria: lactosa e triacetato de glicerol).
- Embarazo ou lactación.
- Menores de 16 anos.
- Úlcera péptica activa ou hemorraxia gastrointestinal activa.
- Disfunción hepática grave.
- Aclaramento de creatinina renal estimado < 30 ml/ minuto.
- Enfermidade intestinal inflamatoria.
- Pacientes que tiveran broncoespasmo, rinite aguda, edema anixioneurótico, urticarias ou reaccións alérxicas coa toma de ácido acetil salicílico ou AINES, incluíndo inhibidores de COX-2.

O 18 de febreiro de 2005 a Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios emitiu unha comunicación oficial de seguridade dos COX-2 que recolle as seguintes contraindicacións adicionais sobre a utilización de etoricoxib:

- Pacientes con enfermidade isquémica cardíaca, accidente isquémico cerebral ou insuficiencia cardíaca grados II-IV da clasificación funcional NYHA.
- Pacientes hipertensos non controlados.

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO:

- Especial precaución en pacientes con factores de risco cardiovascular, coma poden ser: hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores, arteriopatia periférica establecida.
- Hipertensión arterial: realizarase control da tensión arterial durante a administración de etoricoxib. No caso de descompensación da tensión arterial debe interromperse o tratamento.
- Pacientes con elevado risco de desenvolver complicacións gastrointestinais con AINES: anciáns, pacientes que utilicen calquera outro AINE ou ácido acetilsalicílico de xeito concomitante, pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorraxia gastrointestinal.
- Pacientes con disfunción hepática:
 - Insuficiencia hepática leve: non superar a dose de 60 mg unha vez ao día.
 - Insuficiencia hepática moderada: non superar a dose de 60 mg cada 2 días.
- Pacientes con insuficiencia renal ou deshidratación.
- Pacientes con intolerancia á galactosa, lactosa ou absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

- **Anticoagulantes orais:** en pacientes a tratamento crónico con anticoagulantes orais a administración de etoricoxib asociouse a un aumento aproximado do 13% do INR. Coma ocorre coa introdución doutros medicamentos en pacientes a tratamento crónico con anticoagulantes

orais, cando se instaure un tratamento con etoricoxib de xeito programado (ou por un proceso agudo) procurarase que o seguinte control do INR sexa realizado nos 3-4 días posteriores á introdución do novo medicamento.

- **Anticonceptivos orais con etinilestradiol (EE):** a administración conxunta con etoricoxib pode incrementar os niveis de EE, polo que debe considerarse o risco de acontecementos tromboembólicos venosos cando se prescriban conxuntamente etoricoxib e anticonceptivos orais con EE.

- **Litio:** os AINES diminúen a eliminación renal de litio, polo que pode ser necesario axustar a dose de litio cando se administre conxuntamente con etoricoxib.

- **Metotrexato:** a administración conxunta con etoricoxib a doses de 120 mg pode provocar modificacións nas concentracións plasmáticas de metotrexato, polo que se recomenda a monitorización de metotrexato cando se utilice conxuntamente con etoricoxib.

- **Digoxina:** deben monitorizarse os niveis de digoxina cando se administre con etoricoxib en pacientes con alto risco de toxicidade por digoxina (anciáns, insuficiencia renal, diálises, hipotiroidismo, obesidade, e tratamentos con medicamentos que producen hipopotasemia – diuréticos tiazídicos e de asa, insulina, salicilatos, glucocorticoides, laxantes e anfotericina B -).

- **Rifampicina:** non se recomenda a asociación de rifampicina e etoricoxib pola diminución dos niveis de etoricoxib nun 65% e súa posible perda de efectividade clínica.

- Etoricoxib inhibe a vía das sulfotransferasas. Este feito debe terse en conta cando se administre con outros medicamentos que sexan metabolizados por esta vía (paracetamol, salbutamol oral e minoxidilo).

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

Para a indicación de artrose e artrite reumatoide, a análise comparativa do custo do tratamento/mes é a seguinte:

Análise comparativa custo tratamento/mes	
Diclofenaco 50mg/8horas	7,21 €
Naproxeno 500mg/12horas	9,63 €
Celecoxib 200 mg/día	37,73 €
Etoricoxib 60 mg/día	49,15 €
Etoricoxib 90 mg/día	49,15 €

* 1 mes: 4 semanas

Para a indicación da artrite gotosa aguda (7 días de duración), o custo do tratamento con etoricoxib (120 mg/día) é de 12,29 € fronte aos 2,55 € que custa o tratamento co medicamento co que se comparou nos ensaios clínicos (indometacina 50mg/8h).

7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

A avaliación da información científica dispoñible de etoricoxib indica que:

- Etoricoxib non presenta vantaxes terapéuticas evidentes fronte a diclofenaco e naproxeno no tratamento sintomático da artrose.
- Etoricoxib non presenta vantaxes terapéuticas evidentes fronte a

naproxeno no tratamento sintomático da artrite reumatoide.

- Etoricoxib non presenta vantaxes terapéuticas evidentes fronte a indometacina no tratamento sintomático da artrite gotosa aguda.

- O perfil de seguridade de etoricoxib é similar ao dos AINEs cos que se comparou nos ensaios clínicos.

- O tratamento con etoricoxib presenta un custo superior ás restantes alternativas terapéuticas dispoñibles.

Polas evidencias científicas dispoñibles, polo perfil de seguridade que presenta e polo custo superior do tratamento non se pode considerar a etoricoxib coma tratamento de elección no tratamento sintomático da artrose, a artrite reumatoide e a artrite gotosa aguda.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou

control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios: Nota informativa sobre anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. Febrero 2005.
- Anon. Nuevos principios activos: etoricoxib. Inf Ter Sist Nac Salud 2004;28(3):75.
- Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. Drugs 2002; 62(18):2637-51.
- Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. BMC Fam Pract 2002; 22;3(1):10.
- Drugdex® editorial staff. Etoricoxib. Micromedex® Healthcare Series Vol. 123.
- Laboratorios Merck Sharp and Dohme Limited. Arcoxia (etoricoxib). Ficha técnica. Febreiro 2004.
- Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok B, Poor G, Beaulie A et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active comparator controlled 12 week efficacy trial. Curr Med Res Opin 2002; 18(2):49-58.
- Rubin BR, Burton R, Navarra J, Londono J, Pryhuber KG et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. Arthritis Rheuma 2004; 50(2): 598-606.
- Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002; 22: 324(7352):1488-92.
- Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin 2003; 19(8):725-36.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Portela Romero M., Lorenzo Iglesias S., Represa Veiga S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS – DIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Dirección Xeral de Farmacia
e Produtos Sanitarios

