

COXAL® ETORICOXIB

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

60 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib.....	60 mg
Fosfato bicálcico dihidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, polisorbato 80, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.....	c.s.

90 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib.....	90 mg
Fosfato bicálcico dihidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, polisorbato 80, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.....	c.s.

120 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib.....	120 mg
Fosfato bicálcico dihidratado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, polisorbato 80, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio antirreumático no esteroide, coxib. Código ATC: M01AH05.

INDICACIONES

Alivio sintomático de artrosis, Artritis Reumatoidea (AR), espondilitis anquilosante y dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

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 prostanoideos 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 cognitiva). También puede intervenir en la cicatrización de las úlceras. 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.

Farmacocinética

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•h/ml. La farmacocinética de Etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica. Los 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 C_{max} y en un aumento en el T_{max} a 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, Etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimentos.

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_{dis}) 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

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que menos del 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. CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de Etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que 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 excreción renal. Las concentraciones de Etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de 7 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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

COXAL® se administra por vía oral y se puede tomar con las comidas o alejado de las mismas. El inicio de la acción de la droga puede ser más rápido si COXAL® se administra alejado de las comidas. Esto deberá considerarse cuando se necesita un rápido alivio sintomático.

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.

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 reumatoidea

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. 120 mg de Etoricoxib se deben utilizar únicamente para el período sintomático agudo. 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 analgesia postoperatoria adicional.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas.

Por lo tanto:

La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para artritis reumatoidea 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

Ancianos

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos. Como ocurre con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes ancianos.

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 60 mg, día por medio. También puede considerarse la administración de 30 mg una vez al día.

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.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. El uso de Etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Pacientes pediátricos

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Etoricoxib o a cualquiera de los componentes del producto.

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2.

Embarazo y lactancia.

Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).

Clearance de creatinina estimado < 30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Pacientes con hipertensión cuya 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.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con Etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs, ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente; o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI. Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando Etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetil salicílico (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 acetil salicílico, frente a AINEs + ácido acetil salicílico.

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. Los pacientes con factores de riesgo significativos para eventos cardiovasculares (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con Etoricoxib después de una evaluación cuidadosa. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

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 alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido Etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Debe tenerse cuidado en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con Etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y severa que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib debe controlarse la hipertensión 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 luego 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 alanina aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente 3 o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados en ensayos clínicos durante hasta 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 (3 veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con Etoricoxib.

Generales

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones orgánicas descriptas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando Etoricoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

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

Se han 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. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la mayoría de los casos aparecen durante el primer mes de tratamiento. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que reciben Etoricoxib. 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 otras drogas. Etoricoxib debe dejarse de administrar 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 administre concomitantemente Etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

No se recomienda el uso de Etoricoxib, como el de cualquier otra droga con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, en mujeres que intenten concebir.

Interacciones medicamentosas

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 RIN (Razón Internacional Normalizada). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorearse minuciosamente el tiempo de protrombina, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con Etoricoxib o tras el cambio de dosis de Etoricoxib.



BETA

TECNOLOGIA
FARMACEUTICA
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.
Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.190.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

255229-cm

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos 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 ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y posteriormente en forma periódica.

Acido acetil salicílico: 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 acetil salicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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 acetil salicílico superiores a las administradas para profilaxis cardiovascular, o con otros AINEs.

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 monitorearse la función renal cuando Etoricoxib y cualquiera de dichas drogas se usen en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de Etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por lo 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 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante 7 días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoidea. Etoricoxib en dosis de 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el clearance 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 clearance renal de metotrexato en un 13 %. Se recomienda monitorear adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente Etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: la administración concomitante de 60 mg de Etoricoxib 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_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37 %. La administración de 120 mg de Etoricoxib con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60 %. Debe considerarse 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 eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia Hormonal de Reemplazo (THR): la administración de 120 mg de Etoricoxib con terapia hormonal de reemplazo que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} 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 120 mg de Etoricoxib sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos fue menos de la mitad de la observada cuando se administraron los estrógenos solos 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 estrógenos conjugados en combinación con Etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal postmenopáusica para usar con Etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de eventos adversos asociados a la terapia hormonal de reemplazo.

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

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

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas
Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1; y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. 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 otras drogas metabolizadas principalmente por sulfotransferasas humanas (por ejemplo, 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 120 mg de Etoricoxib 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. Si bien 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.

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

Embarazo

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.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a Etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. 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. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Etoricoxib.

Lactancia

Se desconoce si Etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de Etoricoxib durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman Etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos incluyendo pacientes con artrosis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante (algunos pacientes con artrosis o artritis reumatoidea fueron

tratados durante 1 año o más). En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoidea tratados con Etoricoxib durante 1 año o más. En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes 120 mg de Etoricoxib una vez al día durante 8 días. El perfil de eventos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbalgia crónica. En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, pacientes con artrosis o artritis reumatoidea recibieron tratamiento con Etoricoxib (60 o 90 mg) durante un período medio de aproximadamente 18 meses. En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio los pacientes fueron tratados con 90 o 120 mg de Etoricoxib, el perfil de eventos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbalgia crónica. En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30, 60 o 90 mg de Etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un período de hasta 12 semanas; durante un período de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un período 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 reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante:

[Muy comunes (≥ 1/10); comunes (≥ 1/100 a < 1/10); poco comunes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); desconocida (no puede ser estimada con la información disponible)]

Infecciones e infestaciones

Comunes: osteítis alveolar.

Poco comunes: gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco comunes: anemia (principalmente asociada a hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock.

Trastornos metabólicos y de nutrición

Comunes: edema/retención de líquidos.

Poco comunes: aumento o disminución del apetito, aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos

Poco comunes: ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.

Muy raras: confusión, alucinaciones.

Desconocida: nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareo, cefalea.

Poco comunes: disgeusia, insomnio, parestesias/hiperestesia, somnolencia.

Trastornos oculares

Poco comunes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberínticos

Poco comunes: acúfenos, vértigo.

Trastornos cardíacos

Comunes: palpitaciones.

Poco comunes: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos en el electrocardiograma, angina de pecho, infarto de miocardio*.

Desconocida: taquicardia, arritmia.

Trastornos vasculares

Comunes: hipertensión.

Poco comunes: rubor, accidente cerebrovascular*, ataque isquémico transitorio.

Muy raras: crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco comunes: tos, disnea, epistaxis.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, malestar epigástrico, náuseas.

Poco comunes: distensión abdominal, reflujo ácido, cambios en el patrón de movimientos intestinales, constipación, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, úlcera oral, vómitos, gastritis.

Muy raras: úlcera péptica incluyendo perforación y hemorragias gastrointestinales (predominante en pacientes de edad avanzada).

Desconocida: pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Comunes: incremento de ALT, incremento de AST.

Muy raras: hepatitis.

Desconocida: ictericia.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo

Comunes: equimosis.

Poco comunes: edema facial, prurito, rash.

Raras: eritema.

Muy raras: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Desconocida: exantema fijo medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo

Poco comunes: calambres/espasmos musculares, rigidez/dolor musculoesquelético.

Trastornos renales y urinarios

Poco comunes: proteinuria, incremento de los valores de creatinina sérica.

Muy raras: insuficiencia renal incluyendo fallo renal, habitualmente reversible ante la discontinuación del tratamiento.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: astenia/fatiga, enfermedad pseudogripal.

Poco comunes: dolor de pecho.

Pruebas de laboratorio

Poco comunes: incremento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, incremento del nivel de creatinafosfoquinasa, hiperkalemia, aumento del ácido úrico.

Raras: disminución de la concentración de sodio plasmático.

*Sobre la base del análisis de los estudios clínicos a largo plazo controlados con placebo y droga activa, los inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El incremento absoluto del riesgo de estos eventos es improbable que exceda el 1 % por año (poco comunes) según los datos disponibles.

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

SOBREDOSIFICACION

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 (por ejemplo, eventos gastrointestinales, eventos cardiorrenales). En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de soporte habituales, por ejemplo, extraer el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorear clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario. Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños **“Dr. Ricardo Gutiérrez”**

Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños **“Dr. Pedro de Elizalde”**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional **“Prof. A. Posadas”**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría **“Sor María Ludovica”**

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACION

COXAL® 60 mg: envases con 28 comprimidos recubiertos.

COXAL® 90 mg: envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

COXAL® 120 mg: envases con 7 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

Proteger de la humedad.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 11.16.