

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	COXETOR® 120 mg Tabletas Recubiertas
PRINCIPIO ACTIVO	Etoricoxib 120 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0019927
EXPEDIENTE	20167186

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20167186	01	Blíster en PA/ALU/PVC por 7 tabletas, caja por 7 tabletas.
20167186	02	Blíster en PA/ALU/PVC por 7 tabletas, caja por 14 tabletas
20167186	03	MUESTRA MEDICA: Blíster en PA/ALU/PVC por 7 tabletas, caja por 7 tabletas

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	ATLANTIC PHARMA- PRODUÇÕES FARMACÊUTICAS S.A.
DIRECCIÓN	Rua da Tapada Grande, No.2, Abrunheira, Sintra, 2710-089, Portugal
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimede.com
TITULAR DEL REGISTRO	Altadis Farmacéutica S.A.S
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene Etoricoxib 120 mg

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
M01AH05	Etoricoxib	Sistema Musculo esquelético	Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	Productos antiinflamatorios y antirreum no esteroi	Coxibs

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Tabletas Recubiertas

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (ar). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada. Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV). Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular (Incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (BYPASS) o angioplastia). Disfunción hepática grave (Albúmina sérica <25 g/L o puntuación de CHILD-PUGH =10). Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 mL/min) menores de 18 años de edad. Tercer trimestre de embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS Advertencias: Lactancia. Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Se recomienda iniciar

tratamiento con las dosis más bajas el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones: Efectos cardiovasculares los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos tromboticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos aines (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente. Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben ser tratados con Etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos de la aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas. Efectos gastrointestinales en pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias); algunas de ellas tuvieron resultados mortales. Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con etoricoxib, en los resultados del programa medal se demuestra que en los pacientes tratados con etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con etoricoxib 60 mg o 90 mg es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con aines no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia.

Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (pus) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro aine o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de pus, y por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes. Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX-2 y los aines cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. aines + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración. Efectos renales necrosis papilar renal, entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de aines. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con etoricoxib. Retención de líquidos, edema e hipertensión como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardiaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aines), incluyendo etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardiaca. Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros aines e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe

considerar un tratamiento alternativo. Efectos hepáticos en los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (alt) y/o de la aspartato-aminotransferasa (ast) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la alt y la ast fue similar en los pacientes tratados con etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000 mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de alt o ast, fue similar. En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anomalía. Si la anomalía de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar etoricoxib. Reacciones cutáneas graves asociadas al uso de aines y de algunos inhibidores selectivos de la cox-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad. General etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclo - oxigenasa. Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir etoricoxib vs. los riesgos potenciales

asociados. Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia. Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El médico debe tener esto en cuenta al utilizar etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones. Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo no se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario. Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Lactancia se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia. Fertilidad no se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intentan concebir. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

POSOLOGÍA

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis.

Artrosis: La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas,

incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide: La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo: En las situaciones de dolor agudo, etoricoxib sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda: La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib durante 8 días.

Dolor postoperatorio tras cirugía dental: La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia postoperatoria además de Acoxxel durante el periodo de tres días de tratamiento.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto: La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.

La dosis para artritis reumatoide y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día. La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

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

Poblaciones especiales

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 30 mg una vez al día. 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.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de = 30 ml/min. El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min

Población pediátrica: Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad

Interacciones farmacodinámicas

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

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

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

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

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

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

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} 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 acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

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

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

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

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

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

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

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

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

**USO EN FERTILIDAD,
EMBARAZO Y LACTANCIA**

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

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para 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 se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib.

Lactancia: Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad: 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.

**EFFECTOS SOBRE LA
CAPACIDAD DE CONDUCIR O
MANIPULAR MAQUINAS**

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

**EFFECTOS SECUNDARIOS Y
REACCIONES ADVERSAS**

Infecciones e infestaciones: Osteitis alveolar, frecuentes. Gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario, poco frecuentes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia, poco frecuentes.

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad, poco frecuentes. Angioedema, reacciones anafilácticas, anafilactoides incluyendo shock, raras.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Edema/retención de líquidos, frecuentes. Apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso, poco frecuentes

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones, poco frecuentes. Confusión, inquietud, raras

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, frecuentes. Disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia, poco frecuentes

Trastornos oculares: visión borrosa, conjuntivitis, poco frecuentes

Trastornos del oído y del laberinto: Acúfenos, vértigo, poco frecuentes

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, arritmia, frecuentes. Fibrilación, auricular, taquicardia, insuficiencia, cardíaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio, poco frecuentes.

Trastornos vasculares: Hipertensión, frecuentes. Rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis, poco frecuentes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, frecuentes. Tos, disnea, epistaxis, poco frecuentes

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, muy frecuentes. Estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal, frecuentes. Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, poco frecuentes

Trastornos hepato biliares: ALT elevada, AST elevada, frecuentes. Hepatitis, raras. Insuficiencia hepática. Ictericia, raras.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Equimosis, frecuentes. Edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria, poco frecuentes. Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa, raras

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Calambre, espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética, poco frecuentes

Trastornos renales y urinarios: Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal, insuficiencia renal, poco frecuentes

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, fatiga, enfermedad tipo gripal, frecuentes, Dolor torácico, poco frecuentes

Exploraciones complementarias: Nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado, poco frecuentes. Sodio disminuido en sangre, raras.

SOBREDOSIS

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron. Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (p. ej. acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorrenales). En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario. Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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 cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción: Administrado por vía oral, etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100 %. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) 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 $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica. Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución: Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a $5 \mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado estacionario es de unos 120 litros en seres humanos. Etoricoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos, y la barrera hematoencefálica en ratas.

Metabolismo o Biotransformación: Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente sus funciones no se han estudiado *in vivo*. Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

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

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

TOXICIDAD

Etoricoxib no fue teratógeno en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana.

INCOMPATIBILIDADES

No procede

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 16 de Junio de 2021.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera

con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 16 de junio de 2021, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 16 de junio de 2021, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>