

PROYECTO DE PROSPECTO

Flogocox 90 - 120 **Etoricoxib 90 - 120 mg** **Cápsulas Blandas**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Flogocox 90: cada Cápsula Blanda contiene: Etoricoxib 90 mg. Excipientes: Povidona 15 mg; Propilenglicol 18 mg; Agua Purificada 18 mg; Polietilenglicol c.s.p. 300 mg; Gelatina 127,3597 mg; Glicerina 60,4519 mg; Verde Sólido FCF 0,0029 mg; Amarillo de Quinolina 0,0117 mg; Dióxido De Titanio 1,1738 mg.

Flogocox 120: cada Cápsula Blanda contiene: Etoricoxib 120 mg. Excipientes: Povidona 20 mg; Propilenglicol 24 mg; Agua Purificada 24 mg; Polietilenglicol c.s.p. 400 mg; Gelatina 127,3478 mg; Glicerina 60,4462 mg; Verde Sólido FCF 0,0205 mg; Amarillo de Quinolina 0,0117 mg; Dióxido De Titanio 1,1737 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio, analgésico, antirreumático no esteroideo. Inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX2). Código ATC: M01AH05.

INDICACIONES

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

Flogocox está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX2) debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la COX2 dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

En estudios clínicos de farmacología, Etoricoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX2 sin inhibir la COX1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibe la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tiene efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX1 y la COX2. Se ha demostrado que la COX2 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.

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

La COX2 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 las úlceras. Se ha identificado la COX2 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 (C_{máx}) 3,6 mcg/ml se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC [0-24h]) fue de 37,8 mcg/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_{máx} y en un aumento en el tiempo máximo (t_{máx}) a las 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 las proteínas plasmáticas humanas en concentraciones de 0,05 a 5 mcg/ml. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 120 litros en seres humanos.

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

Biotransformación

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que menos del 1% de una dosis se recupera en orina como principio activo original. La principal vía metabólica para formar el 6-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del citocromo P450 (CYP). CYP3A4 contribuiría al metabolismo de Etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que CYP2D6, CYP219, 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 COX2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX1.

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 vida media de 22 horas. Se calcula que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente 50 ml/min.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética en edad avanzada (65 años o más) es similar a la de sujetos jóvenes.

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

Sexo

La farmacocinética de Etoricoxib es similar en varones y mujeres.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de Etoricoxib, presentaron un ABC medio aproximadamente 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de Etoricoxib cada dos días tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de Etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado Etoricoxib 30 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh) (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**” y “**CONTRAINDICACIONES**”).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de una dosis única de 120 mg de Etoricoxib en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y pacientes con enfermedad renal en fase terminal tratados con hemodiálisis, no fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min) (ver “**CONTRAINDICACIONES**” y “**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**”).

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de Etoricoxib en pacientes pediátricos (menores de 12 años de edad).

La farmacocinética en adolescentes (12 a 17 años de edad), que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de Etoricoxib una vez al día y adolescentes con más de 60 kg a los que se les administraron 90 mg de Etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de Etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Etoricoxib en pacientes pediátricos (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Etoricoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a dosis de 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 de malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post-implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana (ver “CONTRAINDICACIONES”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces las del plasma. Hubo un descenso en el peso de las crías tras la exposición de las mismas a la leche de madres lactantes a las que se les administraba Etoricoxib durante la lactancia.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 aquellos que padezcan artrosis.

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.

En las situaciones de dolor agudo, Etoricoxib sólo debe utilizarse durante el período 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 posoperatorio 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 posoperatoria adicional.

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

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 este grupo de pacientes (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pacientes con insuficiencia hepática

Las cápsulas de **Flogocox** no pueden ser indicadas en pacientes con insuficiencia hepática en vista a la concentración de Etoricoxib que contienen (ver “CONTRAINDICACIONES”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “Farmacocinética”).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con *clearance* de creatinina ≥ 30 ml/min (ver “Farmacocinética”). El uso de Etoricoxib está contraindicado en pacientes con *clearance* de creatinina < 30 ml/min (ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Población pediátrica

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad (ver “CONTRAINDICACIONES”).

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

Modo de administración

Flogocox se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si **Flogocox** se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores de la COX2, hayan presentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgicas.
- Embarazo y lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”).
- Insuficiencia hepática.
- *Clearance* de creatinina renal 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 arterial con valores de presión arterial constantemente elevados por encima de 140/90 mm de Hg y que no hayan sido controlados adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**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.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia gastrointestinal.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlcera gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando Etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX2 más ácido acetilsalicílico frente a un AINE más ácido acetilsalicílico.

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

“REACCIONES ADVERSAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo) sólo deben ser tratados con Etoricoxib después de una cuidadosa valoración.

Los inhibidores selectivos de la COX2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios (ver “Interacciones medicamentosas” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

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 aquellos que padecen alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión arterial en pacientes tratados con Etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroides, (incluido Etoricoxib), pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Debe administrarse con precaución en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión arterial, y en los que presentan edema pre-existente 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 grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX2, especialmente a dosis altas. Por lo tanto, antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib, la hipertensión arterial debe ser controlada (ver “CONTRAINDICACIONES”) y se debe prestar especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con Etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y durante el mismo 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 tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1% de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con Etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

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

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

General

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Etoricoxib. Cuando Etoricoxib se utilice en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca se debe mantener una adecuada supervisión médica.

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 AINE y algunos inhibidores selectivos de la COX2, durante el seguimiento poscomercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes presentan mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, generalmente a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se ha comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo Etoricoxib (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe interrumpirse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente Etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

No se recomienda el uso de Etoricoxib, como el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa o la síntesis de prostaglandinas, en mujeres que intenten concebir (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

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% en la razón internacional normalizada (RIN). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el RIN, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con Etoricoxib o tras el cambio de dosis de Etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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 (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con alteraciones de la función renal), 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 lo tanto, la

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el control 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

Litio

Los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos del mismo. Puede ser necesario monitorear estrechamente la concentración de litio en sangre 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 artritis reumatoide. Etoricoxib a 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 controlar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente con Etoricoxib.

Anticonceptivos orales

Etoricoxib 60 mg administrado con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1g de noretisterona durante 21 días aumentó el ABC (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 ABC (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 reacciones adversas asociadas a anticonceptivos orales (por ejemplo, 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 durante 28 días, aumentó el ABC (0-24h) medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-beta-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 (ABC [0-24h]) a estos componentes estrogénicos fue menos de la mitad de la observada cuando se administró solo los estrógenos conjugados y la dosis de estos 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 post-menopáusica para usar con Etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas 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 ABC (0-24h) plasmática del 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 controlados cuando ésta se administre concomitantemente con Etoricoxib.

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 (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no es esperable que Etoricoxib inhiba los CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ó 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. CYP3A4 contribuye al metabolismo de Etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYPD6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

-Ketoconazol: es 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 ABC 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

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

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 lo tanto no se recomiendan.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se recomienda el uso de Etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX2 en mujeres que intentan concebir.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a Etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (ver “CONTRAINDICACIONES”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Etoricoxib, se debe interrumpir el tratamiento con dicho medicamento.

Lactancia

Se desconoce si Etoricoxib se excreta en la leche materna humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de Etoricoxib durante la lactancia (ver “CONTRAINDICACIONES” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con Etoricoxib, en estudios de largo y corto plazo o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo, en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia *
Infecciones	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

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT 10

	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
	Constipación, flatulencia, gastritis, ardor de estómago / reflujo ácido, diarrea, dispepsia / malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal.	Frecuentes

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

Página 16 de 26



IF-2020-30709950-APN-DERM#ANMAT

Página 11 de 14

	Distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome de intestino irritable, pancreatitis**.	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada.	Frecuentes
	Hepatitis**, 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**, necrólisis 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 ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado.	Poco frecuentes
	Sodio disminuido en sangre.	Raras

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

* Categoría de la frecuencia: definida para cada reacción adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100), raras (> 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000).

** Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

El perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoidea tratados con Etoricoxib durante 1 año o más.

En artritis gotosa aguda tratada con Etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días el perfil de reacciones adversas fue similar en términos generales al observado en los estudios combinados de artrosis, artritis reumatoidea y lumbago crónico.

En dolor dental agudo postoperatorio tratado con Etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los ensayos combinados de artrosis, artritis reumatoidea y lumbago crónico.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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, acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorrenales).

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, retirar el medicamento no absorbido del tracto gastrointestinal, monitorizar 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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666 / 2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Flogocox 90: Envases conteniendo 14, 28, 500 y 1000 Cápsulas Blandas, ovaladas, color verde claro, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Flogocox 120: Envases conteniendo 7, 500 y 1000 Cápsulas Blandas, ovaladas, color verde, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original. No conservar en heladera.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FLOGOCOX** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.174.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Encapsulado en Polo Industrial Ezeiza, Canelones y Puente del Inca, Parcela 35. Ezeiza. Provincia de Buenos Aires.



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

IF-2020-26487607-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 26



IF-2020-30709950-APN-DERM#ANMAT

Página 14 de 14