

DOSCOXEL
ETORICOXIB
TABLETAS

Movilidad sin límites

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

DOSCOXEL[®]

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Etoricoxib

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Forma farmacéutica: Tableta

Cada tableta contiene:

Etoricoxib 60 mg, 90 mg ó 120 mg

Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

DOSCOXEL[®] está indicado en:

- Tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la osteoartritis y de la artritis reumatoide.
- Tratamiento de la espondilitis anquilosante
- Tratamiento de la artritis gotosa aguda
- Alivio del dolor agudo y crónico.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Tratamiento del dolor agudo postquirúrgico de moderado a severo asociado con cirugía dental
- Tratamiento del dolor agudo postquirúrgico de moderado a severo asociado a cirugía abdominal ginecológica

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de COX2 debe basarse en una evaluación individual de todos los riesgos del paciente (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

Absorción: El etoricoxib administrado por vía oral se absorbe bien. El promedio de biodisponibilidad por vía oral es de 100% aproximadamente. Después de administrar a adultos en ayunas, 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, se observó la concentración plasmática máxima (promedio geométrico de $C_{máx}$ = 3.6 mcg/ml) al cabo de una hora aproximadamente ($T_{máx}$). El promedio geométrico del área bajo la curva (ABC₀₋₂₄ horas) fue 37.8 mcg*hr/ml. La farmacocinética del etoricoxib es lineal en todo el rango de dosis clínicas.

Una comida estándar no tuvo ningún efecto de importancia clínica sobre el grado o la rapidez de la absorción de una dosis de 120 mg de etoricoxib. En los ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en cuenta la ingestión de alimentos.

La farmacocinética del etoricoxib en 12 sujetos sanos fue similar (ABC similar, $C_{máx}$ dentro de un margen de 20% aproximadamente) cuando se administró sólo, con un antiácido de hidróxidos de magnesio y aluminio, o con un antiácido de carbonato de calcio (capacidad neutralizante de 50 mEq de ácido aproximadamente).

Distribución: En los seres humanos, aproximadamente 92% del etoricoxib se une a las proteínas plasmáticas dentro del rango de concentraciones de 0.05 a 5 mcg/ml, y su volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 120 litros aproximadamente. El etoricoxib pasa a través de la placenta en las ratas y las conejas, y a través de la barrera hematoencefálica en las ratas.

Metabolismo: El etoricoxib es metabolizado extensamente. Se recupera de la orina como medicamento sin modificar en menos de 1% de la dosis administrada. La vía metabólica principal para formar el derivado 6-hidroximetil es catalizada por las enzimas del citocromo P450. En

el hombre se han identificado cinco metabolitos del etoricoxib. El metabolito principal es el derivado 6-carboxílico formado por la oxidación adicional del derivado 6-hidroximetílico. Estos metabolitos principales no muestran ninguna actividad cuantificable o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX2. Ninguno de ellos inhibe la COX1.

Eliminación: Tras la administración de una dosis intravenosa de 25 mg de etoricoxib marcado con un radioisótopo a sujetos sanos, se recuperó 70% de la radiactividad en la orina y 20% en las heces, principalmente como metabolitos. Menos de 2% se recuperó en forma de metabolitos. El etoricoxib se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en los siete días siguientes a la administración de 120 mg una vez al día, con un índice de acumulación de 2 aproximadamente, que corresponde a una semivida de acumulación de alrededor de 22 horas. Se calcula que la depuración plasmática es de 50 ml/min aproximadamente.

Características en los pacientes (grupos especiales)

Sexo: La farmacocinética del etoricoxib es similar en los hombres y en las mujeres. (Véase XIII. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.)

Edad avanzada: La farmacocinética del etoricoxib es similar en las personas de edad avanzada (65 años o más) y en las jóvenes. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada. (Véase XIII. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.)

Raza: La raza no tiene ningún efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética del etoricoxib. (Véase XIII. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION.)

Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de ChildPugh de 5 a 6) que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día, el promedio del ABC fue aproximadamente 16% mayor que en los sujetos sanos que recibieron esa misma dosificación. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de ChildPugh de 7 a 9) que recibieron 60 mg de etoricoxib cada dos días, el promedio de ABC fue similar al de los sujetos sanos que recibieron 60 mg diarios; etoricoxib 30 mg no ha sido estudiado en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática intensa (puntuación de ChildPugh mayor de 9). (Véase XIII. DOSIFICACION Y ADMINISTRACION, Insuficiencia hepática).

Insuficiencia renal: La farmacocinética de una dosis única de 120 mg de etoricoxib no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia renal moderada a intensa o con enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis y en los sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó en grado mínimo a la eliminación, con una depuración de 50 ml/min aproximadamente.

Niños: No se ha estudiado la farmacocinética del etoricoxib en niños (menores de 12 años). En un estudio farmacocinético en 16 adolescentes de 12 a 17 años de edad, la farmacocinética del etoricoxib en los que pesaban 40 a 60 kg y recibieron 60 mg una vez al día, y en los que pesaban más de 60 kg y recibieron 90 mg una vez al día, fue similar a la farmacocinética en adultos que recibieron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se han determinado la seguridad ni la eficacia del etoricoxib en niños.

Farmacodinamia

DOSCOXEL® (etoricoxib) es un medicamento antiinflamatorio no esteroide que tiene actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética en los modelos en animales. DOSCOXEL® es un potente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa2 (COX2) dentro del rango de dosis clínicas y a dosis mayores que éstas, activo por vía oral. Se han identificado dos isoformas de la ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa1 (COX1) y la ciclooxigenasa2 (COX2).

La COX1 interviene en funciones normales mediadas por prostaglandinas, como la citoprotección gástrica y la agregación plaquetaria. La inhibición de la COX1 por antiinflamatorios no esteroides no selectivos se ha asociado con daño gástrico e inhibición plaquetaria. Se ha mostrado que la COX2 causa principalmente la síntesis de prostanoídes mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre. La inhibición selectiva de la COX2 por el etoricoxib disminuye esos signos y síntomas, con menor toxicidad gastrointestinal y sin efectos sobre la función plaquetaria.

En los estudios de farmacología clínica, a dosis de hasta 150 mg diarios, etoricoxib inhibió la COX2 en grado dependiente de la dosis, sin inhibir la COX1. También se evaluó su influencia sobre la actividad gastroprotectora de la COX1, en un estudio clínico en el que se midió la síntesis de prostaglandinas en biopsias gástricas de personas que recibieron 120 mg diarios de etoricoxib, 500 mg de naproxeno dos veces al día, o un placebo. Etoricoxib no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas en comparación con el placebo. En contraste, el naproxeno la inhibió 80% aproximadamente. Estos datos confirman la selectividad de etoricoxib por la COX2.

Función plaquetaria: Las dosis múltiples de etoricoxib de hasta 150 mg diarios, durante hasta nueve días, no tuvieron ningún efecto sobre el tiempo de sangrado en comparación con un placebo. El tiempo de sangrado tampoco se alteró en un estudio con dosis únicas de 250 mg o 500 mg de etoricoxib. En el estado de equilibrio, las dosis de etoricoxib de hasta 150 mg no causaron ninguna inhibición de la agregación plaquetaria ex vivo inducida por ácido araquidónico o por colágeno. Estos resultados concuerdan con la selectividad de etoricoxib por la COX2.

VI. CONTRAINDICACIONES

DOSCOXEL® está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación II-IV de la NYHA)

Enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad vascular cerebral (incluyendo pacientes que han sido recientemente sometidos a procedimientos de revascularización coronaria o angioplastia).

Embarazo, lactancia y menores de 12 años.

VII. PRECAUCIONES GENERALES:

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de la COX2 pueden asociarse, respecto a placebo y a algunos AINES (naproxeno), con incremento en el riesgo de eventos trombóticos (específicamente infarto del miocardio y accidente vascular cerebral). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX2 puede aumentar con la dosis y duración del tratamiento, se debe usar la menor dosis diaria efectiva y por el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la sintomatología y respuesta al tratamiento de acuerdo a las necesidades del paciente.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) sólo deben ser tratados con etoricoxib después de una valoración cuidadosa.

Los inhibidores selectivos de COX2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular porque carecen de su efecto sobre las plaquetas. Debido a que etoricoxib, un miembro de esa clase, no inhibe la agregación plaquetaria, no se debe suspender el tratamiento antiplaquetario.

El riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (úlceras u otras complicaciones gastrointestinales) para etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX2 o AINES, es mayor cuando se toman concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). No se ha evaluado adecuadamente en estudios a largo plazo la diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX2 más ácido acetilsalicílico vs ácido acetilsalicílico.

No se recomienda tratar con DOSCOXEL® a pacientes con enfermedad renal avanzada. La experiencia clínica en pacientes con depuración estimada de creatinina menor de 30 ml/min es muy limitada. Si se tiene que iniciar el tratamiento con DOSCOXEL® en esos pacientes, es recomendable vigilar estrechamente su función renal.

La administración a largo plazo de AINES ha resultado en necrosis papilar renal y en otros daños de tipo renal. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, si la perfusión renal está comprometida, la administración de DOSCOXEL® puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal, y deteriorar así la función renal. Los pacientes en mayor riesgo de sufrir ese trastorno son los que tienen disminuida significativamente la función renal, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis hepática. En esos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con DOSCOXEL® en pacientes considerablemente deshidratados. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de empezar a administrarles DOSCOXEL®. Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, algunos pacientes tratados con etoricoxib han presentado retención de líquidos, edema e hipertensión arterial. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee DOSCOXEL® en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los AINES, incluyendo etoricoxib, pueden asociarse con el comienzo o la reaparición de insuficiencia cardíaca congestiva. (Véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS).

Etoricoxib se puede asociar con hipertensión más frecuente y severa que otros AINES o inhibidores selectivos de la COX2, particularmente con las dosis altas. Por ello, se debe poner especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con DOSCOXEL®, si la presión arterial aumenta significativamente, se pueden considerar otras alternativas de tratamiento.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden presentar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones, independientemente del tratamiento que están recibiendo. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con DOSCOXEL®, los resultados del programa MEDAL demuestran que en los pacientes tratados con etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con dosis de 60 o 90 mg una vez al día es significativamente menor que con diclofenaco 150 mg al día. En los estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con 120 mg de etoricoxib una vez al día que en los tratados con antiinflamatorios no esteroideos no selectivos. Aunque la incidencia de úlceras detectadas por endoscopia fue baja en los pacientes tratados con 120 mg de etoricoxib, fue mayor que en los que recibieron un placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en pacientes tratados con etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas previos. Independientemente del tratamiento, se sabe que el riesgo de perforación, úlceras o sangrado gastrointestinales es mayor en los pacientes con antecedentes de esos trastornos y en los mayores de 65 años.

En los ensayos clínicos se han reportado aumentos de la alaninaaminotransferasa (ALT) y/o de la aspartatoaminotransferasa (AST) (aproximadamente a tres o más veces el límite superior de los valores normales) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados hasta por un año con 30, 60 y con 90 mg diarios de etoricoxib. En las porciones de comparación con tratamientos activos de los ensayos clínicos, la incidencia de esos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con 60 y con 90 mg diarios de etoricoxib y en los tratados con naproxeno 1,000 mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco 150 mg diarios. Dichos aumentos cesaron en los pacientes tratados con etoricoxib; en aproximadamente la mitad de los casos cesaron mientras los pacientes seguían tomando etoricoxib. En estudios clínicos controlados de etoricoxib 30 mg diarios contra ibuprofeno 2,400 mg diarios o celecoxib 200 mg diarios, la incidencia de aumentos de la ALT y la AST fue similar. En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de funcionamiento hepático anormal se debe investigar si persiste esa anomalía. Si la anomalía persiste (al triple o más del límite superior de los valores normales), se debe suspender la administración de DOSCOXEL®.

DOSCOXEL® se debe usar con precaución en los pacientes que han sufrido anteriormente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis precipitados por salicilatos o inhibidores no específicos de la ciclooxigenasa. Como se desconoce la fisiopatología de esas reacciones, los médicos deben comparar los beneficios potenciales de prescribir DOSCOXEL® con sus posibles riesgos.

Cuando se use DOSCOXEL® en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca, debe ejercerse supervisión médica apropiada. Si esos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento, deben tomarse medidas adecuadas, incluyendo suspender el tratamiento con DOSCOXEL®.

Después de su comercialización, se han reportado muy raramente reacciones serias en la piel, relacionadas con el uso de AINES y algunos inhibidores selectivos de COX2, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS). Estos eventos serios pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes parecen presentar un riesgo elevado de estas reacciones tempranamente en el transcurso de la terapia: el comienzo de la reacción ocurre en la mayoría de los casos en el primer mes del tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (como anafilaxis y angioedema) han sido reportadas en pacientes tratados con etoricoxib (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Algunos inhibidores selectivos de COX2 han sido asociados con un riesgo elevado de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Debe suspenderse el uso de DOSCOXEL® a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas, o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al usar DOSCOXEL® en pacientes a los que se les esté tratando una infección, el médico debe tener en cuenta que etoricoxib puede ocultar la fiebre causada por la infección.

EMPLEO EN NIÑOS: No se han determinado la seguridad y la eficacia de etoricoxib en niños.

EMPLEO EN ANCIANOS: La farmacocinética del etoricoxib es similar en las personas de edad avanzada (de 65 años o más) y en las jóvenes. En los estudios clínicos se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes jóvenes; la diferencia relativa entre etoricoxib y los grupos control fue similar para pacientes jóvenes o mayores. No se puede descartar mayor sensibilidad en algunas personas de edad avanzada.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

EMBARAZO: Como ocurre con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, no se debe emplear DOSCOXEL® en el último período del embarazo, porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso. Los estudios sobre la reproducción realizados en ratas no han revelado ningún signo de anomalías del desarrollo fetal a dosis de hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces mayor que la dosis diaria en los seres humanos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). Con dosis aproximadamente dos veces a la recomendada en los adultos humanos (90 mg), con base en la exposición sistémica al medicamento, se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares e incrementos en pérdidas de embriones implantados en conejos tratados con etoricoxib. No se observaron efectos en el desarrollo con la exposición sistémica de dosis aproximadamente iguales o menores a la dosis humana diaria de 90 mg. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. DOSCOXEL® sólo se debe usar durante los dos primeros trimestres del embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

LACTANCIA: Las ratas lactantes excretan el etoricoxib con la leche. No se sabe si también es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los efectos adversos que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden tener en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración de este medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

En los ensayos clínicos se evaluó la seguridad de etoricoxib en 7,152 sujetos, que incluyeron 4,488 pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide o dolor lumbosacro crónico (aproximadamente 600 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En los estudios clínicos en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide o dolor lumbosacro crónico tratados hasta por 12 meses se reportaron en 1% o más de los que recibieron etoricoxib, y con una incidencia mayor que con un placebo, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento: Astenia/fatiga, mareo, edema en los miembros inferiores, hipertensión, dispepsia, pirosis, náusea, cefalea, aumento de la ALT, aumento de la AST. El perfil de reacciones adversas fue similar en los pacientes con osteoartritis o con artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante un año o más.

Como parte del estudio MEDAL, un ensayo con punto final enfocado a resultados cardiovasculares, se comparó la seguridad de etoricoxib 60 o 90 mg diarios con la de diclofenaco 150 mg diarios en 23,504 pacientes con osteoartritis o con artritis reumatoide (la duración promedio de tratamiento fue 20 meses). En este gran estudio, sólo se registraron eventos adversos serios y abandonos por cualquier efecto adverso. La tasa de eventos adversos trombóticos cardiovasculares serios confirmados fue similar entre etoricoxib y diclofenaco. La incidencia de abandonos por eventos adversos relacionados con hipertensión fue menor al 3% en cada grupo de tratamiento; sin embargo, etoricoxib 60 y 90 mg demostraron una tasa de abandonos significativamente mayor para estos eventos que diclofenaco. La incidencia de eventos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva (abandonos y eventos serios) y la incidencia de abandonos debido a edema ocurrieron en una tasa similar entre etoricoxib 60 mg y diclofenaco; sin embargo, la incidencia de estos eventos fue mayor para etoricoxib 90 mg comparado con diclofenaco. La incidencia de abandonos debido a fibrilación atrial fue mayor con etoricoxib comparado con diclofenaco.

Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib 90 mg diarios (1.5 a 3 veces la dosis recomendada para osteoartritis) y de diclofenaco 150 mg diarios en 7,111 pacientes con osteoartritis (el estudio EDGE tuvo una duración promedio de tratamiento de 9 meses) y en 4,086 pacientes con artritis reumatoide (el estudio EDGE II tuvo una duración promedio de tratamiento de 19 meses). En cada uno de esos estudios el perfil de reacciones adversas con etoricoxib fue generalmente similar al reportado en los estudios de fase IIb/III controlados con placebo; sin embargo, reacciones adversas relacionadas con hipertensión y edema ocurrieron en una incidencia mayor con etoricoxib 90 mg que con diclofenaco 150 mg diarios. La incidencia de reacciones adversas serias trombóticas cardiovasculares confirmadas ocurrieron en forma similar en los dos grupos de tratamiento.

En un análisis combinado de estudios clínicos de fase IIb a fase V de 4 o más semanas de duración (excluyendo los estudios del Programa MEDAL) no hubo diferencia perceptible en la incidencia de eventos adversos serios trombóticos cardiovasculares entre los pacientes que recibieron etoricoxib =30 mg o AINES diferentes a naproxeno. La incidencia de esos eventos fue mayor en los pacientes que recibieron etoricoxib comparado con quienes recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día.

En un estudio clínico en espondilitis anquilosante los pacientes fueron tratados con etoricoxib 120 mg diarios hasta por un año (n= 126). El perfil de eventos adversos en ese estudio fue generalmente similar al reportado en los estudios crónicos en osteoartritis, artritis reumatoide y dolor lumbosacro.

En un estudio clínico sobre artritis gotosa aguda se trató a los pacientes con 120 mg de etoricoxib una vez al día durante ocho días, y el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados sobre osteoartritis, artritis reumatoide y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios clínicos iniciales sobre analgesia aguda se trató a los pacientes con 120 mg de etoricoxib una vez al día durante uno o siete días, y el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados sobre osteoartritis, artritis reumatoide y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios clínicos adicionales sobre analgesia aguda postquirúrgica asociada con cirugía dental y abdominal ginecológica que incluyeron a 1222 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de eventos adversos fue generalmente similar al reportado en los estudios combinados en OA, RA, y dolor lumbosacro crónico.

En los estudios combinados sobre analgesia aguda postquirúrgica asociada con cirugía dental, la incidencia de alveolitis post extracción dental (alveolo seco) reportado en los pacientes tratados con etoricoxib fue similar a la de los pacientes tratados con fármacos comparadores.

Experiencia después de la comercialización

Después de la salida del producto al mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock.

Trastornos del metabolismo y nutrición: hipercalemia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, insomnio, confusión, alucinaciones, depresión, hiperactividad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, somnolencia.

Trastornos de los ojos: Visión borrosa.

Trastornos del sistema cardíaco: Insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, angina, arritmia.

Trastornos vasculares: Crisis hipertensivas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, úlcera bucal, úlcera péptica incluyendo perforación y sangrado (principalmente en

pacientes de edad avanzada), vómito, diarrea.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, ictericia, falla hepática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Angioedema, prurito, eritema, erupción, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria erupción relacionada con el medicamento.

Trastornos del sistema renal/urinario: Insuficiencia renal, incluyendo falla renal (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Warfarina: En pacientes estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció con un aumento de 13% aproximadamente de la Proporción Normalizada Internacional del tiempo de protrombina.

Cuando se inicia o se cambia el tratamiento con etoricoxib en pacientes que están recibiendo warfarina o un medicamento similar, se debe efectuar el monitoreo estándar de los valores de la Proporción Normalizada Internacional del tiempo de protrombina, particularmente durante los primeros días.

Rifampicina: La coadministración de etoricoxib con rifampicina, que es un potente inductor del metabolismo hepático, disminuyó 65% el área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Se debe tener en cuenta esta interacción cuando se coadministre etoricoxib con rifampicina.

Metotrexato: En dos estudios se investigaron los efectos de la administración de 60, 90 o 120 mg de etoricoxib una vez al día durante siete días en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo dosis de 7.5 a 20 mg de metotrexato una vez por semana. A las dosis de 60 y de 90 mg etoricoxib no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medidas por el ABC) ni sobre la depuración renal del metotrexato. En uno de esos estudios las dosis de 120 mg de etoricoxib tampoco tuvieron ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas (medidas por el ABC) ni sobre la depuración renal del metotrexato. En el otro estudio, las dosis de 120 mg de etoricoxib aumentaron 28% el ABC y disminuyeron 13% la depuración renal del metotrexato. Se debe considerar el monitoreo de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se empleen al mismo tiempo etoricoxib a dosis mayores de 90 mg y metotrexato.

Diuréticos, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA y Antagonistas de Angiotensina II (AAIL)): Los reportes sugieren que los AINES, incluyendo inhibidores selectivos de la COX2, pueden disminuir el efecto antihipertensivo de diuréticos, IECA y de los AAIL. Se debe tener en cuenta esa interacción en los pacientes que tomen etoricoxib al mismo tiempo que esos productos.

En algunos pacientes que tienen la función renal comprometida (p. ej., pacientes en edad avanzada o pacientes deshidratados, incluyendo aquellos bajo tratamiento con diuréticos) que están siendo tratados con AINES, incluyendo inhibidores selectivos de la COX2, la coadministración de IECAs o AAIL puede resultar en deterioro ulterior de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Litio: Los reportes sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX2 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de litio. Se debe tener en cuenta esa interacción en los pacientes que tomen etoricoxib y litio.

Ácido acetilsalicílico: etoricoxib se puede emplear al mismo tiempo que las dosis bajas de ácido acetilsalicílico empleadas como profilaxis cardiovascular. En el estado de equilibrio, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiplaquetaria de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico y etoricoxib aumenta la incidencia de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. (Véase VII PRECAUCIONES GENERALES.)

Anticonceptivos orales: etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 mcg de etinilestradiol y 0.5 a 1 mg de noretindrona durante 21 días aumentó 37% el ABC0-24 horas del etinilestradiol en el estado de equilibrio.

La administración por 12 horas al mismo tiempo o por separado de etoricoxib 120 mg con el mismo anticonceptivo oral aumentó de 50-60% el ABC0-24 horas del etinilestradiol en el estado de equilibrio. Se debe tener en cuenta ese aumento de la concentración de etinilestradiol al escoger un anticonceptivo oral apropiado para emplearlo al mismo tiempo que etoricoxib. Los incrementos en la exposición de etinilestradiol puede incrementar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (p. ej., eventos tromboembólicos venosos en mujeres en riesgo).

Terapia de Reemplazo Hormonal: La administración por 28 días de etoricoxib 120 mg con una terapia de reemplazo hormonal que consistía en conjugado de estrógenos (0.625 mg de PREMARIN®) aumentó el promedio del ABC0-24 horas de los estrógenos no conjugados en 41%, de la equilenina en 76% y del 17betaestradiol en 22% en el estado de equilibrio. No ha sido estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg en la exposición (ABC0-24 horas) de esos componentes estrogénicos de PREMARIN fueron menores que la mitad de los observados cuando se administró PREMARIN sólo y cuando la dosis se aumentó de 0.625 mg a 1.25 mg. Se desconoce el significado clínico de esos aumentos y no se estudiaron dosis mayores de PREMARIN en combinación con etoricoxib. Se debe tener en cuenta ese aumento en la concentración de estrógenos al escoger una terapia hormonal posmenopáusica para emplearla al mismo tiempo que etoricoxib.

Otros: En los estudios de interacción farmacológica etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la prednisona, la prednisolona o la digoxina.

Los antiácidos y el ketoconazol (potente inhibidor de la enzima CYP3A4) no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de etoricoxib.

XI. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos se han reportado aumentos de la ALT y/o de la AST (aproximadamente a tres o más veces el límite superior de los valores normales) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados hasta por un año con 30, 60 y con 90 mg diarios de etoricoxib. En las porciones de comparación con tratamientos activos de los ensayos clínicos, la incidencia de esos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con 60 y con 90 mg diarios de etoricoxib y en los tratados con naproxeno 1,000 mg, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco 150 mg. Dichos aumentos cesaron en los pacientes tratados con etoricoxib; en aproximadamente la mitad de los casos cesaron mientras los pacientes seguían tomando etoricoxib.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Carcinogénesis: El etoricoxib no fue carcinogénico en los ratones. Las ratas presentaron adenomas hepatocelulares y tiroideos foliculares cuando se les administraron durante dos años aproximadamente dosis diarias más de seis veces mayores que la dosis diaria para seres humanos (90 mg) basándose en la exposición sistémica al medicamento. Los tumores de esos tipos son una consecuencia específica en esa especie de la inducción del citocromo P450. Esos efectos concuerdan con los de otros compuestos que causan dicha inducción. No se ha observado que el etoricoxib cause inducción del citocromo P450 hepático en los seres humanos.

Mutagénesis: Como se describe a continuación, el etoricoxib no fue genotóxico ni mutagénico. Resultó negativo en los ensayos in vitro de mutagénesis microbiana y con células humanas TK6 con y sin activación metabólica. No hubo ningún signo de genotoxicidad en los ensayos in vitro de elución alcalina en hepatocitos de rata y de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. En los ensayos in vivo de elución alcalina en hepatocitos de rata, el etoricoxib no indujo rompimientos del filamento de ADN a dosis orales de hasta 300 mg/kg (1,770 mg/m², más de 20 veces más que la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). Tampoco indujo aberraciones cromosómicas en las células de médula ósea de ratones machos o hembras tras la administración de dosis orales de hasta 1,000 mg/kg (3,000 mg/m², aproximadamente diez veces más que la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento).

Reproducción: En las ratas hembras el etoricoxib no tuvo efectos adversos de toxicidad materna ni sobre la fertilidad o la supervivencia embrionaria y fetal con la dosificación de 10 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento). A la dosificación de 30 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento) hubo disminuciones del número de implantes ovulares relacionadas con el tratamiento. Hubo una elevada transferencia transplacentaria del etoricoxib en las conejas tratadas con 45 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la dosis diaria recomendada en los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento), según demostraron las concentraciones plasmáticas fetales de etoricoxib de aproximadamente 60 a 70% del promedio de las concentraciones en el plasma materno. En las ratas embarazadas tratadas con 15 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces más que la dosis diaria recomendada en los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento), hubo una transferencia transplacentaria de etoricoxib de 70 a 80% aproximadamente.

Se observaron concentraciones significativas de etoricoxib en la leche de las ratas lactantes. El promedio de las concentraciones del medicamento en la leche fue aproximadamente el doble del promedio de las concentraciones en el plasma materno en las ratas que recibieron hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces más que la dosis diaria recomendada en los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento).

En las ratas machos que recibieron dosificaciones de hasta 100 mg/kg/día (más de seis veces más que la dosis diaria recomendada en los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento) no hubo efectos relacionados con el tratamiento en la conducta reproductora, los índices de fertilidad, la supervivencia embrionaria o fetal, el número y la movilidad de los espermatozoides, ni los pesos y las características histológicas de los testículos y los epidídimos.

Desarrollo fetal: No se observó ningún efecto teratógeno en las crías de conejas y ratas que recibieron dosificaciones de etoricoxib de hasta 10 y 15 mg/kg/día respectivamente (aproximadamente igual a y aproximadamente 1.5 veces más, respectivamente, la dosis diaria para los pacientes adultos [90 mg], basándose en la exposición sistémica al medicamento).

Con dosis aproximadamente dos veces a la recomendada en los adultos humanos (90 mg), con base en la exposición sistémica al medicamento, se observó una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares e incrementos en pérdidas de embriones implantados en conejos tratados con etoricoxib. No se observaron efectos en el desarrollo con la exposición sistémica de dosis aproximadamente iguales o menores a la dosis humana diaria de 90 mg.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

DOSCOXEL® se administra por vía oral. DOSCOXEL® se puede tomar con y sin alimentos. DOSCOXEL® debe administrarse por la menor duración posible y utilizar la menor dosis diaria disponible.

Osteoartritis: La dosificación recomendada es de 30 o 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoide: La dosificación recomendada es 90 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante: La dosificación recomendada es de 90 mg una vez al día.

Dolor crónico: La dosificación recomendada es de 60 mg una vez al día.

Dolor agudo: Para dolor agudo la dosificación recomendada es de 90 mg o 120 mg una vez al día. Esta dosificación sólo se debe emplear durante el periodo sintomático agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento.

Artritis gotosa aguda: La dosificación recomendada es de 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria: La dosificación recomendada es de 120 mg una vez al día.

Dolor dental postquirúrgico: La dosificación recomendada es de 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico postquirúrgico: La dosificación recomendada es de 90 mg una vez al día. La dosificación inicial debe administrarse un poco antes de la cirugía. La dosificación puede aumentarse hasta un máximo de 120 mg una vez al día.

Dolor crónico: La dosificación recomendada es de 60 mg una vez al día. Las dosis mayores que la recomendada para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para osteoartritis no debe exceder a 60 mg diarios.

La dosis para artritis reumatoide no debe exceder a 90 mg diarios.

La dosis para espondilitis anquilosante no debe exceder a 90 mg diarios.

La dosis para dolor crónico no debe exceder a 60 mg diarios.

La dosis para gota aguda no debe exceder a 120 mg diarios.

La dosis para dolor agudo y dismenorrea no debe exceder a 120 mg diarios.

La dosis para dolor agudo postquirúrgico de cirugía dental no debe exceder a 90 mg diarios.

La dosis para dolor agudo postquirúrgico de cirugía ginecológica no debe exceder a 120 mg diarios.

Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX2 se puede incrementar con la dosis y duración del tratamiento, se debe usar la menor dosis diaria efectiva y por el menor tiempo posible. Se debe reevaluar periódicamente la sintomatología y respuesta al tratamiento de acuerdo a las necesidades del paciente. (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

Edad avanzada, sexo, raza: No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación de DOSCOXEL® en los pacientes de edad avanzada, ni según el sexo o la raza.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de ChildPugh de 5 a 6) no deben recibir más de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de ChildPugh de 7 a 9) se debe disminuir la dosificación; no se les debe administrar más de una dosis de 60 mg cada dos días. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática intensa (puntuación de ChildPugh mayor de 9). (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

Insuficiencia renal: No se recomienda tratar con DOSCOXEL® a los pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de la creatinina <30 ml/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de la creatinina =30 ml/min). (Véase VII. PRECAUCIONES GENERALES)

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

En los estudios clínicos, la administración de etoricoxib en dosis únicas de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg diarios durante 21 días no tuvo efectos tóxicos significativos. Ha habido reportes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos no se reportaron las reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente fueron consistentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (es decir, eventos gastrointestinales, eventos renovasculares).

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de sostén usuales, como extraer del aparato digestivo el medicamento aún no absorbido, el monitoreo clínico del paciente, y establecer tratamiento de sostén si es necesario. El etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; no se sabe si es dializable por diálisis peritoneal.

XV. PRESENTACIONES:

Caja con 7, 14 y 28 tabletas de 60 mg ó 90 mg

Caja con 7 tabletas de 120 mg

Todas las presentaciones con instructivo anexo o impreso.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Caja con tabletas de 60 mg ó 90 mg: consérvase a no más de 25 °C.

Caja con tabletas de 120 mg: consérvase a no más de 25 °C

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo ni la lactancia. No se use en niños menores de 12 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Laboratorios Liomont S.A. de C.V.

Adolfo López Mateos No.68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000,

Deleg. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México.

XIX. Número de registro del medicamento ante la Secretaría

Reg. Núm. 120M2018 SSA IV

® Marca registrada

