

BLOKIU[®] COX GESIC



ETORICOXIB 60 mg; PARACETAMOL 325 mg
PROSPECTO

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Etoricoxib 60,00 mg; Paracetamol 325,00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 56,00 mg; fosfato tricalcico 150,50 mg; croscarmelosa sodica 42,00 mg; hidroxipropilcelulosa 10,50 mg; crospovidona 49,00 mg; estearato de magnesio 7,00 mg; Opadry II (talco 2,00 mg; alcohol polivinílico 5,33 mg; dióxido de titanio 3,33 mg; polietilenglicol 3000 2,67 mg) 13,33 mg; talco 4,92 mg; óxido de hierro amarillo 0,08 mg; polietilenglicol 6000 1,67 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con actividad analgésica – antiinflamatoria. Paracetamol tiene una acción analgésica y antipirética.

Código ATC: M01AH05. (Medicamentos antiinflamatorios, antirreumáticos no esteroides – Coxibs - etoricoxib). N02BE01 (paracetamol)

INDICACIONES

BLOKIU COX GESIC está indicado para el alivio sintomático de afecciones dolorosas e inflamatorias agudas o crónicas del sistema musculoesquelético.

BLOKIU COX GESIC también está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica.

La decisión de prescribir un medicamento que contiene inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas. Etoricoxib produce una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Por este motivo 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. Hasta la fecha se han descrito 3 isoformas de la COX, que justifican en parte las diferencias farmacológicas del paracetamol frente a los AINE y a los inhibidores selectivos de la COX-2. La COX-1 se considera la isoenzima constitutiva tisular, responsable de los efectos fisiológicos de las prostaglandinas, y su inhibición por parte de los AINE no selectivos es la causa de algunos de sus efectos adversos gastrointestinales y renales. La COX-2 se expresa de forma reactiva en los procesos inflamatorios, dando lugar a las manifestaciones del dolor y de la fiebre, por lo que su inhibición confiere actividad antiinflamatoria y analgésica. Sin embargo, también participa de la regulación fisiológica de algunos tejidos, por lo que los inhibidores selectivos de la COX-2 no están desprovistos de efectos adversos, sobre todo tromboembólicos, cardiovasculares y renales. La COX-3 parece ser la isoforma constitutiva del sistema nervioso central, y el blanco específico del paracetamol, aunque no es una isoforma codificada en un gen distinto como la COX-2, sino una variante de la transcripción de la COX-1, que forma parte de una gran familia de enzimas relacionadas con la actividad de la COX (COX-1, COX-3 y proteínas relacionadas con la COX, PCOX). El paracetamol es un

inhibidor débil, aunque parece que selectivo, de la COX-3, mientras que los inhibidores selectivos COX-2 no son activos frente a la COX-3.

Además, parte de la actividad analgésica del paracetamol podría deberse a otras acciones centrales, como la inhibición de la hiperalgesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, la activación de las vías serotoninérgicas descendentes que inhiben la transmisión del dolor en el asta posterior de la médula espinal, o la activación de mecanismos hipoalgésicos mediados por óxido nítrico. El mecanismo de acción antipirética del paracetamol se basa en la inhibición de la síntesis de PGE₂, dependiente de la actividad de la COX, en el centro hipotalámico regulador de la temperatura. A este nivel, la reacción pirogénica se debe a la estimulación de la síntesis del pirógeno endógeno PGE₂ por parte de la interleucina 2 (IL-2), lo que produce una regulación al alza de la temperatura corporal basal. El paracetamol y los AINE tienen actividad antipirética cuando la temperatura corporal está previamente aumentada, pero en condiciones normales no producen hipotermia. Su efecto causa una reducción del valor termostático corporal, lo que activa los fenómenos de disipación del calor mediante la vasodilatación cutánea y el aumento de la sudoración.

El paracetamol, a diferencia de otros AINE, no presenta actividad antiinflamatoria destacable, no es antiagregante plaquetario, ni uricosúrico.

FARMACOCINÉTICA

Etoricoxib

Absorción

Administrado por vía oral, etoricoxib tiene una buena absorción. 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 $C_{\text{máx}} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observa aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas ($T_{\text{máx}}$). La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{0-24h}) es de 37,8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la $C_{\text{máx}}$ y en un aumento en el $T_{\text{máx}}$ a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. Los ensayos clínicos efectuados con etoricoxib la administración se realizó sin tener en consideración la ingesta de alimento. No se ha observado efecto significativo sobre la absorción si etoricoxib se suministra con alimentos ricos en grasas.

Distribución

Etoricoxib se une a las 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

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 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, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por su 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 unas 22 horas.

Paracetamol

Absorción

El paracetamol se absorbe por vía oral de forma rápida y casi completa, mayoritariamente en el duodeno, siendo su biodisponibilidad superior al 90%. Por vía oral, la concentración plasmática máxima se alcanza entre los 15 min y 1 h, dependiendo de la formulación farmacéutica empleada. El paracetamol se utiliza como marcador de la velocidad del vaciamiento gástrico, puesto que se ha comprobado que su velocidad de absorción depende de la rapidez del tránsito gastroduodenal. La velocidad de dispersión de la forma farmacéutica en el estómago también influye en la rapidez de absorción y el inicio de la acción farmacológica. La presencia de alimentos en el estómago, sobre todo con alto contenido en carbohidratos, y la posición en decúbito, especialmente en el lateral izquierdo, pueden enlentecer su absorción. Los fármacos que alteran la motilidad gastrointestinal también afectan su absorción.

Distribución

El paracetamol se une levemente a las proteínas plasmáticas (<20%) y tiene un volumen de distribución de 0,9 l/kg. La concentración en saliva es similar a la del plasma y se ha utilizado para monitorizar las concentraciones plasmáticas y para estudios farmacocinéticos. La concentración en sangre total es un 20% superior a la del plasma. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna a concentraciones algo inferiores a las del plasma.

Metabolismo

Un 90-95% de la dosis se metaboliza en el hígado, mayoritariamente mediante conjugación, para posteriormente excretarse por orina. La depuración total es de 5 ml/min/kg. La conjugación con ácido glucurónico mediante la glucuronosiltransferasa (uridín-difosfato-glucuronosiltransferasa, UDP-glucuronosiltransferasa, UGT) representa un 60%, y la conjugación con grupos sulfúricos mediante la sulfatasa otro 30%. Un 5-10% se oxida por isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1, y menos por CYP1A2 y CYP3A4), formándose, entre otros, un metabolito tóxico altamente reactivo, la N-acetilbenzoquinonaimina (NABQI, 4%). En condiciones normales, la NABQI es rápidamente inactivada por los grupos sulfhidrilo del glutatión reducido (GSH), y se elimina en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, a dosis elevadas, la velocidad de formación del metabolito tóxico supera la de síntesis de glutatión, y entonces la NABQI reacciona con enzimas y otras proteínas del hepatocito, conduciendo a un daño irreversible y necrosis celular.

Eliminación

La semivida de eliminación en adultos está entre 1-3 h (promedio 2,3 h), mientras que en neonatos se encuentra entre 2-5 h. Un 2-5% de la dosis de paracetamol se elimina inalterada en la orina y el resto como glucurónico y sulfato. La depuración renal es de 10 ml/min, ligeramente dependiente del flujo urinario, pero no del pH. Su eliminación disminuye en presencia de insuficiencia hepática aguda y grave, o en casos de patología crónica. En la insuficiencia renal se observa acumulación de sus metabolitos conjugados, por lo que hay que espaciar más la administración,

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BLOKIUUM COX GESIC se administra por vía oral una vez por día. Se puede tomar con las comidas o alejado de las mismas. El inicio de acción puede ser más rápido cuando se administra BLOKIUUM COX GESIC alejado de las comidas. Esto deberá considerarse cuando se necesite un alivio sintomático rápido. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y con la duración de la exposición, BLOKIUUM COX GESIC debe emplearse solo una vez por día y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Si se requiere el ajuste de posología para cualquiera de los principios activos de la combinación a dosis fija deben utilizarse los componentes individuales para determinar la posología.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada. Así como sucede con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de este grupo etario.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), se debe administrar un comprimido una vez por día. El uso de BLOKIUUM COX GESIC en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh ≥ 19) está contraindicado.

Insuficiencia renal

Para pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. no es necesario realizar ajustes en la dosis. BLOKIUUM COX GESIC está contraindicado en pacientes con un clearance de creatinina < 30 ml/min.

Uso Pediátrico

BLOKIUUM COX GESIC está contraindicado en niños y adolescentes de menos de 16 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

BLOKIUUM COX GESIC esta contraindicado *en*:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a Etoricoxib, Paracetamol o a cualquiera de los componentes del producto.
- pacientes con úlcera péptica activa o hemorragias gastrointestinales (GI).
- pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico luego de la administración de ácido acetilsalicílico o de otras drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) incluyendo inhibidores de la COX-2 (Ciclooxigenasa 2).
- embarazo y lactancia.
- pacientes con disfunción hepática severa (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥ 10).
- pacientes con clearance de creatinina estimado < 30 ml/min.
- niños y adolescentes menores a 16 años de edad.
- pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (NYHA II-IV).
- pacientes con hipertensión, cuya presión arterial se haya persistentemente por encima de los 140/90 mm Hg y no haya sido adecuadamente controlada.
- cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Etoricoxib

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido algunos casos de complicaciones en el tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)), algunos de los cuales resultaron fatales.

Se aconseja precaución con el tratamiento de pacientes que se encuentren en riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs, con los de edad avanzada, pacientes que estén utilizando otros AINEs o ácido acetilsalicílico concomitantemente o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, tal como ulceraciones o hemorragia GI.

Existe un riesgo incrementado de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib es tomado concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aún a dosis bajas). No se ha demostrado diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico en estudios clínicos a largo plazo.

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociada con un riesgo de eventos tromboticos (especialmente Infarto de Miocardio (IAM) y Accidente Cerebrovascular (ACV)), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse según la dosis y la duración de la exposición, deben emplearse durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no constituyen un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarias.

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede provocar una reducción en la formación de prostaglandina y, en forma secundaria, en el flujo sanguíneo renal, deteriorando con ello la función renal. Los pacientes con un alto riesgo de presentar tal respuesta son aquéllos con una función renal preexistente significativamente deteriorada, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis. En tales pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Tal como sucede con las demás drogas conocidas por inhibir la síntesis de prostaglandinas, se observó retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes que recibieron etoricoxib. Todas las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), incluyendo el etoricoxib, pueden estar asociadas con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva nueva o recurrente. Se debe actuar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, o hipertensión, y en pacientes con edema preexistente causado por cualquier otro motivo. Si existen pruebas clínicas de deterioro de la condición en este tipo de pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, las cuales incluirán la discontinuación de etoricoxib.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente a altas dosis. Por lo tanto, la hipertensión debe ser controlada antes del tratamiento con etoricoxib (ver *Contraindicaciones*) y debe prestarse especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. La presión sanguínea debe ser monitoreada durante dos semanas luego del inicio del tratamiento, y posteriormente, de forma periódica. Si la presión arterial se eleva significativamente, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

En aproximadamente 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Todo paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quien se haya detectado un análisis anómalo de la función hepática debe ser monitoreado. Si se producen signos de insuficiencia hepática o si se detectan análisis anómalos de la función hepática en forma persistente (tres veces el límite superior normal), etoricoxib debe ser discontinuado.

Generalidades

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descrita anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas y considerar la suspensión del tratamiento con etoricoxib. Se debe mantener una supervisión médica apropiada al utilizar etoricoxib en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática, o cardíaca.

Se debe actuar con precaución al iniciar un tratamiento con etoricoxib en pacientes deshidratados. Es aconsejable rehidratar al paciente antes de iniciar el tratamiento con etoricoxib.

Se han comunicado muy raramente casos de reacciones cutáneas severas, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes. Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad serias (como anafilaxia y angioedema) en pacientes en tratamiento con etoricoxib. Se ha asociado el incremento del riesgo de reacciones en piel con algunos inhibidores selectivos de la COX-2, en pacientes con antecedentes de alergias a otras drogas. Debe discontinuarse el etoricoxib ante la aparición inicial de rash, lesiones en las mucosas o ante cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Debe tenerse precaución cuando se administra etoricoxib concomitantemente con warfarina u otros anticoagulantes orales.

El uso de etoricoxib, al igual que cualquier otro producto farmacéutico que inhiba la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, no está recomendado en mujeres con intención de concebir.

Paracetamol

Se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción grave hepática y renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalícílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones de broncoespasmo con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol. Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o, empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Cuando se requiera la administración de dosis inferiores a 1 g de paracetamol por toma se deberán emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

Interacciones medicamentosas

Etoricoxib

Interacciones farmacodinámicas

-Anticoagulantes orales

En sujetos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina, la administración de etoricoxib 120 mg diarios estuvo asociada con un incremento aproximado de 13% en el Rango Normalizado Internacional (RIN) del tiempo de protrombina. Por lo tanto, se debe monitorear muy estrechamente a aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales en cuanto a su RIN del tiempo de protrombina,

particularmente durante los primeros días de iniciado el tratamiento con etoricoxib, o cuando se realice un cambio en la dosis de etoricoxib.

-Diuréticos, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ECA

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otras drogas antihipertensivas. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA o de un antagonista de la angiotensina II con agentes que inhiben las ciclooxigenasas puede provocar un deterioro adicional de la función renal, incluyendo posibles fallas renales agudas, lo cual generalmente resulta reversible. Se deben considerar tales interacciones en pacientes que reciban etoricoxib en forma concomitante con inhibidores de la ECA o con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe realizar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante, y posteriormente en forma periódica.

-Ácido acetilsalicílico

En un estudio realizado en sujetos sanos en estado estable, etoricoxib 120 mg una vez por día no tuvo ningún efecto sobre la actividad antiagregante del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez por día). Etoricoxib puede ser utilizado en forma concomitante con el ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas como profilaxis cardiovascular (ácido acetilsalicílico a dosis bajas). Sin embargo, la administración concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis bajas con etoricoxib puede resultar en un aumento de la tasa de ulceración gastrointestinal, o en otras complicaciones, respecto al uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib y dosis de ácido acetilsalicílico por encima de las administradas como profilaxis cardiovascular, o con otros AINEs.

-Ciclosporina y tacrólimo

Si bien esta interacción no se estudió con etoricoxib, la coadministración de ciclosporina o tacrólimo con cualquier AINE puede incrementar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina o del tacrólimo. Cuando se utilicen en combinación etoricoxib y cualquiera de dichas drogas debe monitorearse la función renal.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otras drogas

- Litio: los AINEs disminuyen la secreción renal de litio y, por lo tanto, incrementan los niveles plasmáticos de dicha droga. De ser necesario, se recomienda monitorear estrechamente el nivel de litio en sangre, ajustar la dosis de litio mientras se administre la combinación y cuando se retire el AINE.
- Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90, o 120 mg administrados una vez por día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez por semana para la artritis reumatoidea. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el clearance renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo ningún efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg incrementó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el clearance renal de metotrexato en un 13%. Cuando se administren etoricoxib y metotrexato en forma concomitante, se recomienda realizar un adecuado monitoreo en busca de toxicidad relacionada con metotrexato.
- Anticonceptivos orales: la administración de etoricoxib 60 mg con un anticonceptivo oral conteniendo 35 µg de etinil estradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona, durante 21 días incrementó el ABC 0-24 hs. del estado estacionario EE en un 37 %. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, ya sea en forma concomitante o con una separación de 12 horas, incrementó entre 50 y 60 % el ABC 0-24 hs en estado de equilibrio del EE. El incremento en la concentración de EE se debe tener en cuenta al seleccionar cualquier anticonceptivo oral para utilizar junto con etoricoxib. Un aumento en la exposición a EE puede aumentar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

- Terapia de reemplazo hormonal: la administración de etoricoxib 120 mg con terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos conjugados durante 28 días, incrementó el estado de equilibrio medio del ABC 0-24 hs de la estrona (41 %), equilina (76 %), y el 17-β-estradiol (22 %) no conjugados. El efecto de la posología crónica recomendada de etoricoxib (30, 60 y 90 mg) no fue estudiado. El efecto de etoricoxib 120 mg en la exposición (ABC 0-24 hs) a los componentes estrogénicos, fue menor a la mitad del observado cuando los estrógenos conjugados fueron administrados solos y la dosis se incrementó de 0,625 a 1,25 mg. La relevancia clínica de estos incrementos es desconocida, y no fueron estudiadas dosis más elevadas de estrógenos conjugados en combinación con etoricoxib. Estos incrementos en las concentraciones estrogénicas deben considerarse al seleccionar la terapia de reemplazo hormonal post-menopáusica a utilizar con etoricoxib, ya que el incremento a la exposición ante estrógenos puede también incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas a la terapia de reemplazo hormonal.
- Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción medicamentosa, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.
- Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez por día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el ABC 0-24 hs plasmática en estado estable, ni la eliminación renal de digoxina. Se observó un incremento en la C_{máx} de digoxina (aproximadamente de 33%). Tal aumento no resulta generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, y cuando etoricoxib y digoxina se administren en forma concomitante, se debe monitorear a los pacientes de alto riesgo por toxicidad a la digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente de SULT1E1, y demostró incrementar las concentraciones séricas de etinil estradiol. Si bien el conocimiento actual sobre los efectos de las sulfotransferasas múltiples es limitado, y aunque se están investigando las consecuencias clínicas para varias drogas, puede resultar prudente actuar con cuidado al administrar etoricoxib en forma concurrente con otras drogas metabolizadas primariamente por las sulfotransferasas humanas (por ejemplo, salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre las drogas metabolizadas por las isoenzimas CYP

De acuerdo a estudios *in vitro*, etoricoxib no inhibe los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ni 3A4. En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad de CYP3A4 hepática evaluada por la prueba de aliento de eritromicina.

Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética de etoricoxib

El camino principal del metabolismo de etoricoxib depende de las enzimas 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 el camino metabólico principal, si bien sus contribuciones cuantitativas no se han estudiado *in vivo*.

- Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, administrado a dosis de 400 mg una vez por día durante 11 días a voluntarios sanos no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de dosis únicas de etoricoxib 60 mg (aumento de 43% en el ABC).
- Rifampicina: la coadministración de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP, produjo una disminución de 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Tal interacción puede resultar en la recurrencia de los síntomas cuando se coadministre etoricoxib con rifampicina. Si bien esta información puede sugerir un incremento en la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las enumeradas para cada indicación en combinación con rifampicina y, por lo tanto, no se recomiendan
- Antiácidos: los antiácidos no afectan la farmacocinética de etoricoxib en un nivel clínicamente significativo.

Paracetamol

Interacciones farmacológicas de tipo farmacodinámico

Las fenotiacinas interfieren en la termorregulación; su administración junto a dosis elevadas de paracetamol puede provocar hipotermia. Pacientes tratadas con mifepristona y sulprostona junto con paracetamol presentaron un incremento del dolor abdominal. El uso combinado de paracetamol y ácido acetilsalicílico u otros AINE de forma crónica parece incrementar el riesgo de aparición de la nefropatía por analgésicos. Se ha demostrado que la combinación de paracetamol y un opioide menor, como la codeína, el dextropropoxifeno o el tramadol, incrementa la eficacia antiálgica. La asociación del paracetamol y la cafeína podría incrementar levemente la eficacia analgésica, y la combinación del paracetamol con un AINE aumenta la eficacia terapéutica pero también los efectos adversos.

Interacciones farmacocinéticas

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, en parte por el CYP2E1, y en menor cuantía por el CYP1A2, y posiblemente también por el CYP3A4. La administración de inductores incrementa la capacidad metabolizadora, disminuye las concentraciones plasmáticas del paracetamol y puede reducir su eficacia, pero sobre todo aumenta la producción del metabolito NABQI y el riesgo de hepatotoxicidad. En contraposición, los inhibidores metabólicos pueden reducir la activación de este metabolito y reducir la probabilidad de toxicidad hepática. Los principales fármacos inductores del CYP2E1 son el etanol, administrado de forma crónica, y la isoniácida. Los inductores enzimáticos de otros citocromos como el omeprazol, los barbitúricos (fenobarbital), la fenitoína, la carbamacepina, la rifampicina, el ritonavir, la sulfonpirazona o el tabaco también pueden incrementar la actividad de la metabolización oxidativa. En estos casos debe valorarse el pertinente ajuste de la dosis o la pauta. Ocasionalmente, el paracetamol puede producir hepatotoxicidad a dosis terapéuticas cuando se administra a pacientes alcohólicos o que consumen cantidades elevadas de etanol. Los mecanismos de tal interacción no son totalmente conocidos, aunque tanto podría deberse a la inducción del CYP2E1 por el etanol como a la depleción de glutatión, a la malnutrición que a menudo se asocia al alcoholismo y a cambios en la glucuronoconjugación por el ayuno. Se aconseja advertir en este sentido a los pacientes de riesgo, como alcohólicos crónicos. Los inhibidores metabólicos pueden reducir la formación de NABQI y el riesgo de hepatotoxicidad. Entre ellos destacan el etanol (administrado de forma aguda), el disulfiram, el ciprofloxacino, la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el zumo de pomelo, el ketoconazol y la paroxetina. Se debe tener precaución con las siguientes interacciones:

- *Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina)*: la administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.
- *Alcohol etílico*: potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- *Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilofenobarbital, primidona)*: disminución de la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- *Diuréticos del asa*: los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- *Isoniazida*: disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- *Lamotrigina*: disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Metoclopramida cisaprida y domperidona*: los gastrocinéticos aumentan las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol, reducen el tiempo necesario para alcanzarlas y disminuyen el tiempo de inicio de la analgesia. En casos de migraña se ha recomendado el uso

de la asociación del paracetamol con metoclopramida, por la actividad antiemética de ésta y la mayor rapidez de absorción e inicio del efecto analgésico del paracetamol debido a su acción procinética.

- *Probenecid*: puede reducir el metabolismo y la eliminación renal del paracetamol, lo que puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol, y también elevar el riesgo de toxicidad.
- *Propranolol*: el propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- *Rifampicina*: aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- *Resinas de intercambio iónico (colestiramina)*: disminución en la absorción del paracetamol, reducen la biodisponibilidad del paracetamol, y por ello puede reducirse la analgesia.
- Antiácidos: puede reducir la absorción del paracetamol y disminuir su eficacia, por lo que se recomienda separar su administración al menos 1 h.
- Los fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico o reducen la motilidad intestinal, como los anticolinérgicos o los opioides, pueden enlentecer su absorción, pero la asociación del paracetamol con un opioide tiene una utilidad clínica demostrada (véase Interacciones farmacodinámicas).
- Los anticonceptivos orales pueden incrementar el metabolismo del paracetamol y reducir su efecto. Parece que la combinación puede incrementar los efectos indeseables del etinilestradiol.

Embarazo

Tal como sucede con cualquier droga inhibidora de la COX-2, no se recomienda el uso de etoricoxib en mujeres que intenten concebir.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad en la reproducción. Se desconoce el potencial de riesgo humano en el embarazo. Etoricoxib, como cualquier otra droga que inhibe la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en embarazo. Si una mujer quedara embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de BLOKIU COX GESIC.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib es excretado o no en leche materna. Etoricoxib es excretado en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que utilicen etoricoxib no deben amamantar a sus bebés.

Uso en Pediatría

BLOKIU COX GESIC no debe usarse en niños y adolescentes menores a 16 años de edad.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No se realizaron estudios sobre el efecto de etoricoxib en la capacidad de conducir o de operar maquinarias. Sin embargo, aquellos pacientes que experimenten mareos, vértigo, o somnolencia mientras reciban etoricoxib no deben conducir ni operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Etoricoxib

Tanto en estudios clínicos como en la experiencia post comercialización, se informaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia superior a placebo en pacientes con osteoartritis, artritis reumatoidea, lumbalgia crónica o espondilitis anquilosante tratados con etoricoxib 30 mg, 60 mg o 90 mg durante un máximo de 12 semanas.

[Muy comunes ($\geq 1/10$), Comunes ($\geq 1/100 < 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1.000, < 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000 \leq 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$) no conocidas (no pueden ser estimadas con la información disponible)].

Infecciones e infestaciones

Comunes: osteítis alveolar.

Poco comunes: gastroenteritis, infección de vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmune

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

Trastornos metabólicos y de nutrición

Comunes: edema/retención de líquidos.

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

Trastornos psiquiátricos

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

Muy raras: confusión, alucinaciones.

No conocidas: nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, cefalea.

Poco comunes: disgeusia, insomnio, parestesia/ hipestesia, somnolencia.

Trastornos oculares

Poco comunes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberínticos

Poco comunes: tinnitus, vértigo.

Trastornos cardíacos

Comunes: palpitaciones

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

No conocidas: taquicardia, arritmia.

Trastornos vasculares

Comunes: hipertensión.

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

Muy raras: crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco comunes: tos, disnea, epistaxis.

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

No conocidos: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Comunes: incremento en ALT, incremento en AST.

Muy raras: hepatitis.

Frecuencia no conocida: ictericia.

* En base al análisis de los estudios clínicos de largo plazo controlados con placebo y droga activa, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales serios, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

El incremento del riesgo absoluto para estos eventos es improbable que exceda el 1% por año basado en los datos existentes (poco comunes).

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo

Comunes: equimosis.

Poco comunes: edema facial, prurito, rash.

Rara: eritema

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

No conocida: exantema fijo medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo

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

Trastornos renales y urinarios

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

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal.

Poco comunes: dolor de pecho.

Paracetamol

A la dosis recomendada de BLOKIU COX GESIC, los efectos indeseables del paracetamol son leves y no causan abandono del tratamiento.

A dosis terapéuticas se han descrito como efectos colaterales erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y cefalea de rebote o inducida por analgésicos. Muy raramente se han observado agranulocitosis, trombocitopenia, piuria estéril, nefropatía inducida por analgésicos y reacción anafiláctica.

En pacientes con síndrome de Gilbert presentan una deficiencia de glucuroniltransferasa, por ello aumentan las concentraciones de paracetamol y se forma, además, más cantidad del metabolito tóxico, lo que significa mayor riesgo en caso de sobredosis.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se ha informado acerca del riesgo de reacciones cutáneas serias, tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada, asociadas al uso de paracetamol. Estas reacciones pueden ocurrir con el primer uso de paracetamol o en cualquier momento mientras se está tomando.

Ante la aparición de rash cutáneo durante el uso de paracetamol se debe suspender el tratamiento y buscar atención médica de inmediato. Cualquier paciente que haya experimentado una reacción cutánea grave relacionada al uso de paracetamol no debe tomar de nuevo la droga y se deberá consultar con el médico, el uso de analgésicos u antipiréticos alternativos.

Pruebas de laboratorio

Etoricoxib

Poco comunes: incremento en los niveles de nitrógeno ureico en sangre, incremento en el nivel de creatina fosfoquinasa, hipercalcemia, aumento del ácido úrico.

Raras: disminución de la concentración de sodio plasmático.

SOBREDOSIFICACIÓN

Etoricoxib

En los 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 mostró efectos de toxicidad significativos. Hubo reportes de sobredosificación aguda con etoricoxib, aunque no se informaron experiencias adversas en la mayoría de los casos. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron consistentes con el perfil de seguridad del etoricoxib (*Ej.* eventos gastrointestinales, eventos cardiorrenales).

En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte habituales, como por ejemplo, extraer el material no absorbido del tracto gastrointestinal, hacer monitoreo clínico, e instituir tratamientos de soporte, de ser necesarios.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis y se desconoce si es dializable por diálisis peritoneal.

Paracetamol

La ingestión de 10 a 15 g de paracetamol en adultos puede producir necrosis hepatocelular grave y menos a menudo necrosis tubular renal. Los síntomas comienzan dentro de las primeras 24 horas con náuseas, vómitos, depresión del sensorio y sudoración. El daño hepático suele manifestarse con dolor abdominal a las 48-72 horas pudiendo desarrollarse encefalopatía, coma y muerte. Un progresivo incremento del tiempo de protrombina es un indicador de evolución hacia la insuficiencia hepática. Los pacientes con antecedentes de alcoholismo o que recibían drogas inductoras enzimáticas son particularmente sensibles al desarrollo de daño hepático.

En caso de sobredosificación el paciente debe ser hospitalizado para inmediatamente efectuar lavado gástrico, administrar carbón activado y comenzar tratamiento con acetilcisteína por vía oral o endovenosa. La efectividad del antídoto es máxima cuando se administra en las primeras 8 horas.

La dosis parenteral inicial recomendada de acetilcisteína es de 150 mg/kg en 200 ml de solución de dextrosa al 5% a pasar en 15 minutos. Se prosigue con 50 mg/kg en 500 ml de la misma solución a pasar en 4 horas y finalmente 100 mg/kg en 1 litro de solución en las siguientes 16 horas. La dosis inicial por vía oral es de 140 mg/kg como solución al 5% seguida por 70 mg/kg/4 horas hasta completar 17 dosis.

La metromina puede utilizarse como alternativa en dosis de 2,5 g vía oral c/4 horas.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Noviembre de 2024.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15°C y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.
Certificado N° 60.262
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina.

