



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-11960891-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2024-11960891-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUM COX / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ETORICOXIB 60 mg, 90 mg y 120 mg; aprobada por Certificado N° 58320.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BLOKIUM COX / ETORICOXIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ETORICOXIB 60 mg, 90 mg y 120 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-18034532-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58320, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2024-11960891-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.03.05 11:11:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.05 11:11:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
BLOKIUM COX
ETORICOXIB 60 mg – 90 mg – 120 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto x 60 mg contiene:

ETORICOXIB	60,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Celulosa Microcristalina	52,000 mg
Fosfato tricálcico	49,400 mg
Croscarmelosa sódica	14,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,600 mg
Crospovidona	20,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Opadry II Blanco	4,000 mg
<i>Composición</i>	
Talco: 0,60 mg	
Alcohol Polivinílico: 1,60 mg	
Dióxido de Titanio: 1,00 mg	
Polietilenglicol 3000: 0,80 mg	
Talco	1,475 mg
Óxido de hierro amarillo	0,025 mg
Polietilenglicol 6000	0,500 mg

Cada comprimido recubierto x 90 mg contiene

ETORICOXIB	90,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Celulosa Microcristalina	78,000 mg
Fosfato tricálcico	74,100 mg
Croscarmelosa sódica	21,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,900 mg
Crospovidona	30,000 mg
Estearato de magnesio	3,000 mg
Opadry II Blanco	6,000 mg
<i>Composición</i>	
Talco: 0,9 mg	
Alcohol Polivinílico: 2,40 mg	
Dióxido de Titanio: 1,50 mg	
Polietilenglicol 3000: 1,20 mg	
Talco	2,213 mg
Óxido de hierro amarillo	0,038 mg
Polietilenglicol 6000	0,750 mg

Cada comprimido recubierto x 120 mg contiene

ETORICOXIB	120,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Celulosa Microcristalina	104,000 mg
Fosfato tricálcico	98,800 mg
Croscarmelosa sódica	28,000 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,200 mg
Crospovidona	40,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Opadry II Blanco	8,000 mg
<i>Composición</i>	
Talco: 1,2 mg	
Alcohol Polivinílico: 3,20 mg	
Dióxido de Titanio: 2,00 mg	
Polietilenglicol 3000: 1,60 mg	
Talco	2,950 mg
Óxido de hierro amarillo	0,050 mg
Polietilenglicol 6000	1,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

BLOKIUM COX (etoricoxib) es un analgésico – antiinflamatorio de la clase denominada Coxibs. Etoricoxib es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Código ATC: M01AH05. (Medicamentos antiinflamatorios, antirreumáticos no esteroides – Coxibs).

INDICACIONES

BLOKIUM COX está indicado para el alivio sintomático de la artrosis u osteoartritis (OA), espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea (AR), y para el dolor y los signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda.

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

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una evaluación de los riesgos globales de cada paciente en particular (Ver *Contraindicaciones y Precauciones Especiales*).

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. 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 COX-1 y la COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos circundantes a 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 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 $C_{m\acute{a}x} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observa aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas ($T_{m\acute{a}x}$). 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 $C_{m\acute{a}x}$ y en un aumento en el $T_{m\acute{a}x}$ 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BLOKIUM COX se administra por vía oral y se puede tomar con las comidas o alejado de las mismas. El inicio de acción puede ser más rápido cuando se administra BLOKIUM COX 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, BLOKIUM COX debe emplearse durante el menor tiempo posible y con la dosis diaria efectiva mínima. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis. (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Reacciones Adversas y Acción Terapéutica*).

Osteoartritis

La dosis no debe exceder los 60 mg diarios.

Artritis reumatoidea

La dosis no debe exceder los 90 mg diarios.

Espondilitis anquilosante

La dosis no debe exceder los 90 mg diarios.

Artritis gotosa aguda

La dosis no debe exceder los 120 mg diarios, limitados a un máximo de 8 días de tratamiento.

Dolor agudo post-operatorio de cirugía odontológica

La dosis no debe exceder los 90 mg diarios, limitados a un máximo de 3 días.

Algunos pacientes pueden requerir analgesia postoperatoria adicional.

Las dosis superiores a las recomendadas para cada indicación o bien no demostraron eficacia adicional o no han sido estudiadas.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario realizar ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada. Así como con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (Ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6), no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez por día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), no debe excederse la dosis recomendada de 60 mg día por medio. Se aconseja actuar con precaución. El uso de

BLOKIUUM COX en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh ≥ 19) está contraindicado. (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Insuficiencia renal

Para pacientes con un clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. no es necesario realizar ajustes en la dosis. Está contraindicado el uso de etoricoxib en pacientes con un clearance de creatinina < 30 ml/min. (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Uso Pediátrico

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes de menos de 16 años de edad (ver *Contraindicaciones*).

CONTRAINDICACIONES

Etoricoxib está contraindicado en

- pacientes con hipersensibilidad conocida a etoricoxib 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 esteroides (AINEs) incluyendo inhibidores de la COX-2 (Ciclooxigenasa 2).
- embarazo y lactancia (Ver *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

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, han ocurrido 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 asociados con un riesgo de eventos trombóticos (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 re-evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis (Ver *Posología y Forma de Administración, Contraindicaciones y Reacciones Adversas*).

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 antiplaquetarios (Ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*).

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 esteroides (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 (ver *Reacciones Adversas*). 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 (ver *Reacciones Adversas*). 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 (ver *Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción*).

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 (ver *Embarazo*).

Interacciones medicamentosas

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 (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

-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. (Ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

-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 (ver *Posología y Forma de Administración*).

- Antiácidos: los antiácidos no afectan la farmacocinética de etoricoxib en un nivel clínicamente significativo.

Embarazo y Lactancia

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 (ver *Contraindicaciones*). Si una mujer quedara embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de etoricoxib. Se ha informado de riesgo de disfunción renal fetal por el uso de etoricoxib durante el embarazo.

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. (Ver *Contraindicaciones*).

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

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 cardiacos

Comunes: palpitaciones

Poco comunes: fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca 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 raros: 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 tromboticos 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 (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: astenia/ fatiga, enfermedad pseudogripal.

Poco comunes: dolor de pecho.

Pruebas de laboratorio

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.

Las reacciones adversas serias que se enumeran a continuación se han informado asociadas al uso de AINEs y no se pueden descartar para etoricoxib: nefrotoxicidad incluida nefritis intersticial y síndrome nefrótico, hepatotoxicidad, incluyendo insuficiencia hepática.

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

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.

PRESENTACION

BLOKIUM COX 60 mg: envases con 7, 14, 28, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

BLOKIUM COX 90 mg: envases con 7, 14, 28, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

BLOKIUM COX 120 mg: envases con 7, 14, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

Forma de conservación

Conservar entre 15 y 30 °C

Mantener fuera del alcance de los niños.

***Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente
bajo prescripción y vigilancia médica.***

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACION.

Certificado N°: 58.320

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-11960891 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.20 19:08:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.20 19:08:50 -03:00