

# Flogocox 60 - 90 - 120

## Etoricoxib 60 - 90 - 120 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETETA



### FÓRMULA

**Flogocox 60:** cada Comprimido Recubierto contiene: Etoricoxib 60 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio; Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhidrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (\*)1; Verde Laca Aluminica (\*)2.

**Flogocox 90:** cada Comprimido Recubierto contiene: Etoricoxib 90 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio; Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhidrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (\*)1; Verde Laca Aluminica (\*)2.

**Flogocox 120:** cada Comprimido Recubierto contiene: Etoricoxib 120 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio; Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhidrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Opadry 85F28751 White (\*)1; Verde Laca Aluminica (\*)2.

(\*)1 Opadry 85F28751 White está compuesto por: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Poliethylenglicol, Talco.

(\*)2 Verde Laca Aluminica está compuesto por: Amarillo de Quinolina W.S. Laca Aluminica, Indigo Carmin Laca Aluminica.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

### INDICACIONES

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

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

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isóformas, la COX1 y la COX2. Se ha demostrado que la COX2 es la isóforma de la enzima que resulta involucrada en los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como el principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX2 también interviene en la oclusión, la implementación 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 COX2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

### Farmacocinética

**Absorción**  
Administrado por vía oral, Etoricoxib se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100%. Tras administrar 120 mg una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) 3,6 mcg/ml se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva (ABC (0-24h)) fue de 37,8 mcg/hr/ml. La farmacocinética de Etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica.

Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de Etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C<sub>max</sub> y en un aumento en el T<sub>max</sub> a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, Etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimentos.

**Distribución**  
Etoricoxib se une a proteínas plasmáticas humanas en concentraciones de 0,05 a 5 mcg/ml. El volumen de distribución 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.

**Biotransformación**  
Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como fármaco original. La principal vía metabólica para formar el 6-hidroxi metil 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, CYP219, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero quantitativamente 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-hidroxi metil derivado. Estos metabolitos principales no demuestran actividad medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX1.

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

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

**Poblaciones especiales**  
**Pacientes de edad avanzada**  
La farmacocinética en personas de edad avanzada (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

**Sexo**  
La farmacocinética de Etoricoxib es similar en varones y mujeres.

**Insuficiencia hepática**  
Los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de Etoricoxib, presentaron un ABC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de Etoricoxib cada dos días tuvieron un ABC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de Etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado Etoricoxib 90 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación >10 en la clasificación de Child-Pugh) (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CONTRAINDICACIONES").

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

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

En un estudio farmacocinético (n = 16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de Etoricoxib una vez al día y adolescentes < 60 kg a los que se les administraron 90 mg de Etoricoxib una vez al día fueron similares a las de sujetos sanos a los que se les administraron 90 mg de Etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Etoricoxib en pacientes pediátricos (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

**Datos preclínicos sobre seguridad**  
En estudios preclínicos, se ha demostrado que Etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroidea a > 2 veces la dosis diaria humana (90 mg) basada en la exposición sistémica cuando se administraron diariamente durante aproximadamente dos años. Los adenomas hepatocelulares y de las células foliculares de la tiroidea observados en ratas se consideraron una consecuencia del mecanismo específico de las ratas relacionado con la inducción de la enzima hepática CYP. No se ha demostrado que Etoricoxib cause inducción de la enzima hepática CYP3A4 en humanos.

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

Etoricoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana (90 mg) basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis de la incidencia de posimplantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" - "Embarazo, embarazo y lactancia").

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

### POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dado que los riesgos cardiovasculares de Etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible.

**Artritis**  
La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

**Artritis reumatoidea**  
La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

**Espondilitis anquilosante**  
La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

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

**Dolor posoperatorio tras cirugía dental**  
La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar otra analgesia posoperatoria además de Flogocox durante el período de tres días de tratamiento.

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

**Poblaciones especiales**  
Pacientes de edad avanzada  
No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como ocurre con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática  
Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 30 mg una vez al día. La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación >10 en la clasificación de Child-Pugh); por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

Pacientes con insuficiencia renal  
No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con clearance de creatinina de > 30 ml/min (ver "Farmacocinética"). El uso de Etoricoxib está contraindicado con clearance de creatinina < 30 ml/min (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

**Rotación pediátrica**  
Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años de edad (ver "CONTRAINDICACIONES").

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

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) aguda.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos o incluyendo inhibidores de la COX2 experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- Embarazo y lactancia.

- Disfunción hepática grave (albúmina sérica < 25 g/l o puntuación de Child-Pugh > 10).
- Clearance de creatinina renal estimado < 30 ml/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión arterial con valores de presión arterial constantemente elevados por encima de 140/90 mm de Hg) y que no hayan sido controlados adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Efectos gastrointestinales**  
En pacientes tratados con Etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias), algunas de ellas tuvieron resultados mortales. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINE; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

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

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

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

Los inhibidores selectivos de la COX2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "CONTRAINDICACIONES FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

**Efectos renales**  
Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de Etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de artemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardiaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

**Retención de líquidos, edema e hipertensión**  
Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión arterial en pacientes tratados con Etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, (incluido Etoricoxib), pueden asociarse con insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión arterial, y en los que presentan edema pre-existente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con Etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINE e inhibidores selectivos de la COX2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib, la hipertensión arterial debe ser controlada y se debe prestar especial atención al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con Etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

**Efectos hepáticos**  
En dosis comunicadas elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1% de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con Etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

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

**General**  
Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando Etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, toxicidad o cardiaca.

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con Etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratarse a los pacientes antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib.

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINE y algunos inhibidores selectivos de la COX2, durante el seguimiento poscomercialización (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se ha comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo Etoricoxib (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de reacción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

**Otros efectos**  
Etoricoxib puede emascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

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

No se recomienda el uso de Etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten quedar embarazadas (ver "Embarazo y lactancia").

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**  
Interacciones farmacodinámicas

**Anticoagulantes orales**  
En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de Etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13% en la razón internacional normalizada (RIN). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente la RIN, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con Etoricoxib o tras el cambio de dosis de Etoricoxib.

**Diuricos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II**  
Los AINES pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con alteraciones de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman Etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y en el estado sucesivo, periódicamente.

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

**Ciclosporina y tacrolimus**  
Aunque esta interacción no se ha estudiado con Etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Deben monitorizarse la función renal cuando Etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usen en combinación.

**Interacciones farmacocinéticas**  
**Litio**  
Los AINE disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpe el AINE.

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

**Anticonceptivos orales**  
Etoricoxib 60 mg administrado con un anticonceptivo oral que contenía 5 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el ABC(0-24h) del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg es administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separado por un intervalo de 12 horas, aumentó el ABC (0-24h) del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral, par utilizar con Etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (por ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

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

**Prednisona / prednisona**  
En estudios de interacción farmacológica, Etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona / prednisona.

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

**Efecto de Etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas**  
Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SUL1T1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre Etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (por ej., salbutamol oral y minoxidil).

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

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

-Ketocozazol: es un inhibidor potente del CYP3A4. Administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de Etoricoxib (aumento del ABC del 43%).

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

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

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

**Fertilidad, embarazo y lactancia**  
**Fertilidad**  
No se recomienda el uso de Etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX2 en mujeres que intenten concebir.

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

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias**  
Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman Etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

### REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg ó 90 mg de Etoricoxib, en estudios de largo y corto plazo o en la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo, en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han comunicado las siguientes