



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

RELIXIB

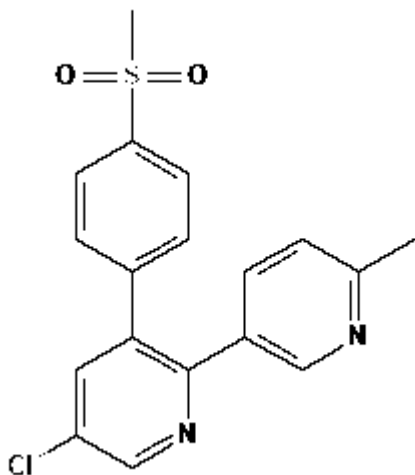
ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Etoricoxib Tabletas 120 mg

2. COMPOSICIÓN:

Estructura química y nombre químico del ingrediente activo:



Nombre químico: 5-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il)-3-(4-metilsulfonilfenil)piridina

Reclamo de etiqueta:

Cada tableta recubierta con película contiene:


Etoricoxib.....120 mg

Excipientes.....QS

Color: Dióxido de titanio

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta con película

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

4. Detalles clínicos:

4.1 Indicaciones Terapéuticas:

Etoricoxib está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el alivio sintomático de la osteoartritis (OA), la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante y el dolor y los signos de inflamación asociados con la artritis gotosa aguda.

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

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una evaluación de los riesgos generales de cada paciente individual.

4.2 Posología y método de administración:

Posología

Como los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. La necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento deben reevaluarse periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Osteoartritis


La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de los síntomas, una dosis aumentada de 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de los síntomas, una dosis aumentada de 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente esté clínicamente estabilizado, puede ser apropiado reducir la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Espondiloartritis anquilosante

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con alivio insuficiente de

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

los síntomas, una dosis aumentada de 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente esté clínicamente estabilizado, puede ser apropiado reducir la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras opciones terapéuticas.

Condiciones de dolor agudo

Para condiciones de dolor agudo, etoricoxib debe usarse sólo durante el período sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda

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

Dolor postoperatorio de cirugía dental.

La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día, limitada a un máximo de 3 días. Algunos pacientes pueden requerir otra analgesia posoperatoria además de etoricoxib durante el período de tratamiento de tres días.

Dosis superiores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por lo tanto

La dosis para la OA no debe exceder los 60 mg. a diario.

La dosis para la AR y la espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg. a diario.

La dosis para la gota aguda no debe exceder los 120 mg al día, limitándose a un máximo de 8 días. tratamiento.

La dosis para el dolor postoperatorio agudo de cirugía dental no debe exceder los 90 mg al día, limitándose a un máximo de 3 días.


Poblaciones

especiales Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada

Hepático discapacidad

Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación de Child-Pugh 5- 6) no se debe exceder una dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7-9), independientemente de la indicación, no se

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

debe administrar la dosis de 30 mg una vez al día. excedido.

La experiencia clínica es limitada, especialmente en pacientes con disfunción hepática moderada, y se recomienda precaución. No existe experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh ≥ 10); por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. El uso de etoricoxib en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min está contraindicado.

Pediátrico población

Etoricoxib no está indicado para su uso en niños. Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

Método de administración

Oral usar.

Etoricoxib se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida cuando etoricoxib se administra sin alimentos. Esto debe considerarse cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

4.3 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados. Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINE, incluidos inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimentan 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).

Aclaramiento de creatinina renal estimado < 30 ml/min. Niños y adolescentes menores de 16 años.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté elevada persistentemente por encima de 140/90 mmHg y no haya sido controlada adecuadamente.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

Cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso:

Efectos gastrointestinales (GI)

En pacientes tratados con etoricoxib se han producido complicaciones gastrointestinales superiores [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUB)], algunas de ellas con desenlace mortal.

Se recomienda precaución al tratar con AINE a pacientes con mayor riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal; ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, como ulceración y hemorragia gastrointestinal.


Existe un aumento adicional en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso en dosis bajas). En ensayos clínicos a largo plazo no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico versus los AINE + ácido acetilsalicílico.

efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociada con un riesgo de eventos tromboticos (especialmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en comparación con el placebo y algunos AINE. Como los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. La necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento deben reevaluarse periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis.

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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no sustituyen al ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares debido a su falta de efecto antiplaquetario. Por lo tanto, no se deben suspender las terapias antiplaquetarias.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede provocar una reducción en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, alterar la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta respuesta son aquellos con función renal preexistente significativamente alterada, insuficiencia cardíaca descompensada o cirrosis. Se debe considerar la monitorización de la función renal en estos pacientes.


Retención de líquidos, edema e hipertensión.

Al igual que con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes que toman etoricoxib. Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluido el etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para obtener información sobre una respuesta relacionada con la dosis de etoricoxib. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión y en pacientes con edema preexistente por cualquier otro motivo. Si hay evidencia clínica de deterioro del estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas adecuadas, incluida la interrupción del tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y grave que algunos otros AINE e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente en dosis altas. Por lo tanto, se debe controlar la hipertensión antes del tratamiento con etoricoxib y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. La presión arterial debe controlarse dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Si la presión arterial aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han informado elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente el 1%

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

de los pacientes en ensayos clínicos tratados durante hasta un año con etoricoxib 30, 60. y 90 mg al día.

Se debe controlar a cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o en quienes se haya producido una prueba de función hepática anormal. Si se producen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas de función hepática anormales persistentes (tres veces el límite superior de lo normal), se debe suspender el tratamiento con etoricoxib.

General

Si durante el tratamiento los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del sistema orgánico descritas anteriormente, se deben tomar las medidas adecuadas y se debe considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Se debe mantener una supervisión médica adecuada cuando se utiliza etoricoxib en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación.

Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con etoricoxib.


En muy raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluidas dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE y algunos inhibidores selectivos de la COX-2 durante la vigilancia poscomercialización. Los pacientes parecen tener mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento y la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a algún medicamento. Se debe suspender el tratamiento con etoricoxib ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución al coadministrar etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

El uso de etoricoxib, como cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, no se recomienda en mujeres que intentan concebir.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales


En sujetos estabilizados con tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg de etoricoxib al día se asoció con un aumento aproximado del 13 % en el índice normalizado internacional (INR) del tiempo de protrombina. Por lo tanto, los pacientes que reciben anticoagulantes orales deben ser monitoreados estrechamente para determinar su tiempo de protrombina INR, particularmente en los primeros días cuando se inicia la terapia con etoricoxib o se cambia la dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida), la coadministración de un inhibidor de la ECA o un antagonista de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluido un posible deterioro agudo de la función renal. insuficiencia renal, que suele ser reversible. Estas interacciones deben considerarse en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de entonces.

Ácido acetilsalicílico

En un estudio realizado en sujetos sanos, en estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib se puede utilizar concomitantemente con ácido acetilsalicílico en dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (ácido acetilsalicílico en dosis bajas). Sin embargo, la administración concomitante de ácido acetilsalicílico en dosis bajas con etoricoxib puede provocar una mayor tasa de ulceración gastrointestinal u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de profilaxis cardiovascular o con otros AINE **Ciclosporina y tacrolimus**

Aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la coadministración de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Se debe controlar la función renal cuando se usa etoricoxib y cualquiera de estos medicamentos en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Litio


Los AINE disminuyen la excreción renal de litio y, por tanto, aumentan los niveles plasmáticos de litio. Si es necesario, controle estrechamente el litio en sangre y ajuste la dosis de litio mientras se toma la combinación y cuando se retira el AINE.

metotrexato

Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg administrados una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato una vez a la semana de 7,5 a 20 mg para la artritis reumatoide. Etoricoxib en dosis de 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato ni sobre el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28 % y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13 %. Se recomienda una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con el metotrexato cuando se administran concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales

Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contiene 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretindrona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24 h} en estado estacionario de EE en un 37 %. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral de forma concomitante o separada por 12 horas, aumentó el AUC_{0-24 h} en estado estacionario de EE en un 50 a 60 %. Este aumento en la concentración de EE debe considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para usar con etoricoxib. Un aumento en la

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

exposición a EE puede aumentar la incidencia de eventos adversos asociados con los anticonceptivos orales (p. ej., eventos tromboembólicos venosos en mujeres en riesgo).

Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

La administración de etoricoxib 120 mg con terapia de reemplazo hormonal que consiste en estrógenos conjugados (0,625 mg de PREMARINTM) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24 h} en estado estacionario medio de estrona no conjugada (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol. (22%). 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 (AUC_{0-24 h}) a estos componentes estrogénicos de PREMARIN fueron menos de la mitad de los observados cuando PREMARIN se administró solo y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce la importancia clínica de estos aumentos y no se estudiaron dosis más altas de PREMARIN en combinación con etoricoxib. Estos aumentos en la concentración de estrógenos deben tenerse en cuenta al seleccionar la terapia hormonal posmenopáusica para su uso con etoricoxib porque el aumento en la exposición a los estrógenos podría aumentar el riesgo de eventos adversos asociados con la TRH.

Prednisona/prednisolona


En estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

digoxina

Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24 h} en plasma en estado estacionario ni la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente 33%). Este aumento generalmente no es importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes con alto riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administran etoricoxib y digoxina concomitantemente.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de las sulfotransferasas humanas, particularmente SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Si bien el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado y las consecuencias clínicas de muchos fármacos aún se están examinando, puede ser prudente tener

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

cuidado al administrar etoricoxib simultáneamente con otros fármacos metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas CYP

Según estudios in vitro, no se espera que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de 120 mg de etoricoxib no alteró la actividad hepática de CYP3A4 según lo evaluado mediante la prueba de aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib.

La vía principal del metabolismo de etoricoxib depende de las enzimas CYP. CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, pero sus funciones cuantitativas no se han estudiado in vivo.

ketoconazol

El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, administrado en dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días a voluntarios sanos, no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de una dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del 43 % en el AUC).

Voriconazol y miconazol


La coadministración de voriconazol oral o gel oral de miconazol tópico, inhibidores potentes de CYP3A4, con etoricoxib causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativa según los datos publicados.

Rifampicina

La administración concomitante de etoricoxib con rifampicina, un potente inductor de las enzimas CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción puede provocar la recurrencia de los síntomas cuando se coadministra etoricoxib con rifampicina. Si bien esta información puede sugerir un aumento de 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 grado clínicamente relevante.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:

El embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el potencial de riesgo para humanos durante el embarazo. Etoricoxib, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede provocar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado durante el embarazo. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con etoricoxib.

Amamantamiento

No se sabe si etoricoxib se excreta en la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que toman etoricoxib no deben amamantar.

Fertilidad

El uso de etoricoxib, como cualquier principio activo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes que experimenten mareos, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben abstenerse de conducir o utilizar maquinaria.


4.8 Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, se evaluó la seguridad de etoricoxib en 9295 personas, incluidos 6757 pacientes con OA, AR, dolor lumbar crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con OA o AR fueron tratados durante un año o más).

En los estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con OA o AR tratados con etoricoxib durante un año o más.

En un estudio clínico para la artritis gotosa aguda, los pacientes fueron tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de experiencias adversas en este estudio fue en general similar al informado en los estudios combinados de OA, AR y dolor lumbar crónico.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

En un programa de resultados de seguridad cardiovascular de datos agrupados de tres ensayos controlados con comparadores activos, 17.412 pacientes con OA o AR fueron tratados con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante una duración media de aproximadamente 18 meses. Los datos y detalles de seguridad de este programa.

En estudios clínicos sobre dolor dental posoperatorio agudo después de una cirugía que incluyeron a 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg o 120 mg), el perfil de experiencias adversas en estos estudios fue generalmente similar al informado en los estudios combinados de OA, AR y dolor lumbar crónico. .

Lista tabulada de reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas se informaron con una incidencia mayor que el placebo en ensayos clínicos en pacientes con OA, AR, dolor lumbar crónico o espondilitis anquilosante tratados con etoricoxib 30 mg, 60 mg o 90 mg hasta la dosis recomendada durante hasta 12 semanas. ; en el Programa MEDAL estudios de hasta 3½ años; en estudios de dolor agudo a corto plazo de hasta 7 días; o en experiencia post-comercialización

Tabla: Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos de etoricoxib y experiencia de vigilancia (Términos preferidos de MedDRA)

Órgano del sistema Clase	Adverso Reacciones	Frecuencia Categoría*
<i>Infecciones y infestaciones</i>	alveolar osteítis	Común
	gastroenteritis, infección de las vías respiratorias	Poco común
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático.</i>	anemia (principalmente asociada con hemorragia gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco común
<i>Sistema inmunitario</i>	hipersensibilidad † β	Poco común
	angioedema/anafiláctico /reacciones anafilactoides que incluyen shock †	Extraño
<i>Metabolismo y trastornos</i>	edema/líquido retención	Común
	aumento o disminución del apetito,	Poco común
<i>Psiquiátrico trastornos</i>	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza	Poco común



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

RELIXIB

ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

	confusión †, inquietud †	Extraño
Sistema nervioso trastornos	mareo, dolor de cabeza	Común
	disgeusia, insomnio, parestesia/hipestesia, somnolencia	Poco común
Ojo trastornos	visión borrosa, conjuntivitis	Poco común
Oído y laberinto trastornos	tinnitus, vértigo	Poco común
Cardíaco trastornos	palpitaciones, arritmia †	Común
	fibrilación auricular, taquicardia †, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios no específicos en el ECG, angina de pecho †, miocardio infarto	Poco común
Vascular trastornos	hipertensión	Común
	sofocos, accidente cerebrovascular §, ataque isquémico transitorio, crisis hipertensiva †, vasculitis †	Poco común
Respiratorio, torácico y mediastínico	broncoespasmo †	Común
	tos, disnea, epistaxis	Poco común
Gastrointestinal trastornos	abdominal dolor	Muy común
	Estreñimiento, flatulencia, gastritis, acidez de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos,	Común
	distensión abdominal, cambio en el patrón de deposiciones, sequedad de boca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas, incluida perforación gastrointestinal y sangrado, síndrome del intestino irritable,	Poco común
hepatobiliar trastornos	ALT aumentada, AST aumentó	Común
	hepatitis †	Extraño
	insuficiencia hepática †, ictericia †	Raro †

**CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED****RELIXIB****ETORICOXIB TABLETAS 120 MG**

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.</i>	equimosis	Común
	edema facial, prurito, erupción cutánea, eritema †, urticaria †	Poco común
	Síndrome de Stevens-Johnson †, necrólisis epidérmica tóxica †, erupción	Raro †
<i>Tejido musculoesquelético y</i>	calambres/espasmos musculares, dolor/rigidez musculoesquelética	Poco común
<i>Renal y urinario trastornos</i>	proteinuria, creatinina sérica aumento, insuficiencia renal/insuficiencia renal †	Poco común
<i>Trastornos generales y lugar de administración.</i>	astenia/fatiga, parecido a la gripe enfermedad	Común
	pecho dolor	Poco común
<i>Investigaciones</i>	Aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa, hiperpotasemia,	Poco común
	sodio en sangre disminuido	Extraño

*Categoría de frecuencia: Definida para cada término de experiencia adversa según la incidencia informada en la base de datos de ensayos clínicos: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

† Esta reacción adversa se identificó mediante vigilancia poscomercialización. Su frecuencia reportada ha estado



CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

RELIXIB

ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

approved dose.

†The frequency category of “Rare” was defined per the Summary of Product Characteristics (SmPC) guidance (rev. 2, Sept 2009) on the basis of an estimated upper bound of the 95% confidence interval for 0 events given the number of subjects treated with etoricoxib in the analysis of the Phase III data pooled by dose and indication (n=15,470).

β Hypersensitivity includes the terms "allergy", "drug allergy", "drug hypersensitivity", "hypersensitivity", "hypersensitivity NOS", "hypersensitivity reaction" and "nonspecific allergy".

§Based on analyses of long-term placebo and active controlled clinical trials, selective COX-2 inhibitors have been associated with an increased risk of serious thrombotic arterial events, including myocardial infarction and stroke. The absolute risk increase for such events is unlikely to exceed 1% per year based on existing data (uncommon).

4.9 Sobredosis


En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib de hasta 500 mg y dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo una toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos no se informaron experiencias adversas. Las experiencias adversas observadas con mayor frecuencia fueron consistentes con el perfil de seguridad de etoricoxib (p. ej., eventos gastrointestinales, eventos cardiorrenales).

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, por ejemplo, retirar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar vigilancia clínica e instaurar una terapia de apoyo, si es necesario.

Etoricoxib no es dializable mediante hemodiálisis; No se sabe si etoricoxib es dializable mediante diálisis peritoneal.

5. Propiedades farmacológicas:

5.1 Propiedades farmacodinámicas:

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, no esteroides, coxibs.

Código ATC: M01AH05

Etoricoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) oral dentro del rango de dosis clínica.


En todos los estudios de farmacología clínica, etoricoxib produjo una inhibición dependiente de la dosis de la COX-2 sin inhibición de la COX-1 en dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no inhibió la síntesis de prostaglandinas gástricas y no tuvo ningún efecto sobre la función plaquetaria. La ciclooxigenasa es responsable de la generación de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima que se ha demostrado que es inducida por estímulos proinflamatorios y se ha postulado que es la principal responsable de la síntesis de mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también participa en la ovulación, implantación y cierre del conducto arterioso, regulación de la función renal y funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). También puede desempeñar un papel en la curación de las úlceras. Se ha identificado COX-2 en el tejido que rodea las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su importancia para la curación de las úlceras.

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

El etoricoxib administrado por vía oral se absorbe bien. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 100%. Después de una dosis de 120 mg una vez al día hasta el estado estacionario, la concentración plasmática máxima (media geométrica $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) se observó aproximadamente 1 hora (T_{max}) después de la administración a adultos en ayunas. La media geométrica del área bajo la curva ($AUC_{0-24 \text{ h}}$) fue de $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en todo el rango de dosis clínica.

La dosificación con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvo ningún efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración de una dosis de 120 mg. La tasa de absorción se vio afectada, lo que resultó en una disminución del 36 % en la C_{max} y un aumento en la T_{max}

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

en 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En los ensayos clínicos, etoricoxib se administró independientemente de la ingesta de alimentos.

Distribución

Etoricoxib se une aproximadamente en un 92% a las proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentraciones de 0,05 a 5 µg/ml. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) fue de aproximadamente 120 l en humanos.

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

Biotransformación

El etoricoxib se metaboliza ampliamente y <1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco original. La ruta principal del metabolismo para formar el derivado 6'-hidroximetilo está catalizada por las enzimas CYP. CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib in vivo. Los estudios in vitro indican que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la vía metabólica principal, pero no se han estudiado sus funciones cuantitativas in vivo.


Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El metabolito principal es el derivado del ácido 6'-carboxílico de etoricoxib, formado por oxidación adicional del derivado 6'-hidroximetilo. Estos metabolitos principales no demuestran actividad mensurable o sólo son débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración de una dosis intravenosa única de 25 mg de etoricoxib radiomarcado a sujetos sanos, el 70% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 20% en las heces, principalmente en forma de metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin cambios.

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente a través del metabolismo seguido de la excreción renal. Las concentraciones en estado de equilibrio de etoricoxib se alcanzan a los siete días de la administración una vez al día de 120 mg, con un índice de acumulación de aproximadamente 2, lo que corresponde a una vida media de aproximadamente 22 horas. Se estima que el aclaramiento plasmático después de una dosis intravenosa de 25 mg es de aproximadamente 50 ml/min.

Características en pacientes

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética en los ancianos (65 años y mayores) es similar a la de los jóvenes.

Género: La farmacocinética de etoricoxib es similar entre hombres y mujeres.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación de Child-Pugh 5-6) a los que se les administró 60 mg de etoricoxib una vez al día tuvieron un AUC medio aproximadamente un 16 % mayor en comparación con los sujetos sanos que recibieron el mismo régimen. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7-9) a los que se les administró 60 mg de etoricoxib en días alternos tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día; No se ha estudiado etoricoxib 30 mg una vez al día en esta población. No existen datos clínicos o farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh ≥ 10).


Insuficiencia renal: La farmacocinética de una dosis única de etoricoxib 120 mg en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis no fue significativamente diferente de la de sujetos sanos. La hemodiálisis contribuyó de forma insignificante a la eliminación (aclaramiento de diálisis de aproximadamente 50 ml/min).

Pacientes pediátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (<12 años).

En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (de 12 a 17 años), la farmacocinética en adolescentes que pesaban entre 40 y 60 kg y que recibieron 60 mg de etoricoxib una vez al día y en adolescentes >60 kg que recibieron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos que recibieron etoricoxib 90 mg una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos de seguridad preclínicos:

En estudios preclínicos, se ha demostrado que etoricoxib no es genotóxico. Etoricoxib no fue cancerígeno en ratones. Las ratas desarrollaron adenomas de células foliculares hepatocelulares y tiroideas a > 2 veces la dosis diaria humana [90 mg] según la exposición sistémica cuando se les administró una dosis diaria durante aproximadamente dos años. Los adenomas de células foliculares hepatocelulares y tiroideas observados en ratas se consideran una consecuencia de un


	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

mecanismo específico de rata relacionado con la inducción de la enzima CYP hepática. No se ha demostrado que etoricoxib cause la inducción de la enzima hepática CYP3A en humanos.

En ratas, 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 gastrointestinales con exposiciones mayores que las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. En el estudio de toxicidad de 53 y 106 semanas, también se observaron úlceras gastrointestinales con exposiciones comparables a las observadas en el hombre con la dosis terapéutica. En perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales con 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 en humanos [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, se observó un aumento de malformaciones cardiovasculares relacionado con el tratamiento a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg). Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales esqueléticas o externas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida postimplantación con exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana.

Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente el doble que las plasmáticas. Hubo una disminución en el peso corporal de las crías después de la exposición de las crías a la leche de las madres a las que se les administró etoricoxib durante la lactancia.

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

6. Datos farmacéuticos:

6.1 Lista de excipientes

Almidón

Lactosa

JcJ K-30

Alcohol isopropílico

Laurilsulfato sódico

Estearato de magnesio

Dióxido de Silicio CAB-O-SIL-M5-P

Croscarmelosa sódica

Talco

Recubrimiento de película Dióxido de titanio

dicloruro de metileno

6.2 Incompatibilidades:

Sin incompatibilidades.

6.3 Vida útil:

36 meses.


6.4 Precauciones especiales de almacenamiento:

Almacenar por debajo de 30 °C. Proteger de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor:

10 × 7 tabletas de Alu-Alu en blister

	CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED
	RELIXIB
	ETORICOXIB TABLETAS 120 MG

7. Titular de la autorización de comercialización:

CRASSULA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

PF-23, Polígono Industrial GIDC, Ciudad-Sanad-II,

Dist-Ahmedabad-382110,

Estado de Gujrat, INDIA

8. Número de autorización de comercialización:

9. Fecha de Primera Autorización / Renovación de Autorización:

10. Fecha de Revisión del Texto:

14-05-2023

11. Lista de referencias bibliográficas

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14248/smpc#gref>

Farmacopea de los Estados Unidos

Farmacopea británica