

BLOKIU®M COXGESIC

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ETORICOXIB 60 mg

PARACETAMOL 325 mg

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto contiene:
Etoricoxib 60,00 mg; Paracetamol 325,00 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 53,00 mg; fosfato tricálcico 150,50 mg; croscarmelosa sódica 42,00 mg; hidroxipropilcelulosa 10,50 mg; croscopolón 49,00 mg; estearato de magnesio 7,00 mg; opanolil (talco 20,00 mg; alcohol polivinílico 5,93 mg; dióxido de titanio 3,33 mg; polietilenglicol 3000 2,67 mg); 13,33 mg; talco 4,32 mg; óxido de hierro amarillo 0,08 mg; polietilenglicol 6000 1,67 mg.

INDICACIONES

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

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

INDICACIONES

BLOKIU®M COX GESIC está indicado para el alivio sintomático de afecciones dolorosas e inflamatorias agudas o crónicas del sistema musculoesquelético. **BLOKIU®M COX GESIC** también está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía odontológica.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas. Etoricoxib produce una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Por ese motivo Etoricoxib no inhibe la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tiene efecto sobre la función plaquetaria. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Hasta la fecha se han descrito 3 isómeros de la COX, que justifican en parte las diferencias farmacológicas del paracetamol frente a los AINE y a los inhibidores selectivos de la COX-2. La COX-1 se considera la isoenzima constitutiva vital, responsable de los efectos fisiológicos de las prostaglandinas, y su inhibición por parte de los AINE no selectivos es la causa de los efectos adversos gastrointestinales y renales. La COX-2 se expresa de forma reactiva en los procesos inflamatorios dando lugar a las manifestaciones del dolor y de la fiebre, por lo que su inhibición confiere actividad antiinflamatoria y analgésica. Sin embargo, también participa de la regulación fisiológica de algunos tejidos, por lo que los inhibidores selectivos de la COX-2 no están desprovistos de efectos adversos, sobre todo tromboembólicos, cardiovasculares y renales. La COX-3 parece ser la isoenzima constitutiva del sistema nervioso central, y el blanco de acción del paracetamol, aunque no es una isoenzima codificada en un gen distinto como la COX-2, sino una variante de la transcripción de la COX-1, que forma parte de una gran familia de enzimas relacionadas con la actividad de la COX (COX-1, COX-3 y proteínas relacionadas con la COX, PCOX). El paracetamol es un inhibidor débil, aunque parece que selectivo, de la COX-3, mientras que los inhibidores selectivos COX-2 no son activos frente a la COX-3. Además, parte de la actividad analgésica del paracetamol podría deberse a otras acciones centrales, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por la activación de los receptores NMDA, la activación de las vías serotoninérgicas descendentes que inhiben la transmisión del dolor en el asta posterior de la médula espinal, o la activación de mecanismos hipalgésicos mediados por óxido nítrico. El mecanismo de acción antihipérfica del paracetamol se basa en la inhibición de la síntesis de PGE₂, dependiente de la actividad de la COX, en el centro hipotalámico regulador de la temperatura. A este nivel, la reacción pirrogénica se debe a la acción central, y el blanco de acción del paracetamol, aunque no es una isoenzima 2 (IL-2), lo que produce una regulación al alza de la temperatura corporal basal. El paracetamol y los AINE tienen actividad antihipérfica cuando la temperatura corporal está previamente aumentada, pero en condiciones normales no producen hipermia. Su efecto causa una reducción del valor termostático corporal, lo que activa los fenómenos de dispersión del calor mediante la vasodilatación cutánea y el aumento de la sudoración. El paracetamol, a diferencia de otros AINE, no presenta actividad antiinflamatoria destacable, no es antiagregante plaquetario, ni uricosúrico.

FARMACOCINÉTICA

Etoricoxib

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_{max} = 3,6 µg/ml) se observa aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas (T_{max}). La media geométrica del área bajo la curva (ABC_{0-24h}) es de 37,8 µg·h/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_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. Los ensayos clínicos efectuados con etoricoxib a dosis terapéuticas no mostraron un efecto sobre la función plaquetaria. 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 estado estacionario de 0,05 a 5 µg/ml. El volumen de distribución (V_{ds}) en humanos es de unos 120 litros en seres humanos. Etoricoxib atraviesa fácilmente 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

1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Etoricoxib

Efectos gastrointestinales

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

Se aconseja precaución con el tratamiento de pacientes que se encuentren en riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal grave, tales como los de edad avanzada, pacientes que estén utilizando otros AINEs o ácido acetilsalicílico concomitantemente o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, tal como úlceras 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 una diferencia en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico en estudios clínicos a largo plazo.

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos sugieren que la clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede estar asociada con un riesgo de eventos trombóticos (especialmente infarto de miocardio (IAM) y Accidente Cerebrovascular (ACV)), en relación a placebo y a algunos AINEs. Esto puede deberse a los efectos adversos de etoricoxib placebo administrados sin un efecto sobre la duración de la exposición, deben emplearse durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva diaria posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para sufrir eventos cardiovasculares (ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), sólo deben ser tratados con etoricoxib bajo supervisión médica. Los pacientes con hipertensión Los inhibidores selectivos de la COX-2 constituyen un sustituto del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por lo tanto, no deben suspenderse las terapias antiplaquetarias.

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede provocar una reducción en la formación de prostaglandina y, en forma secundaria, en el flujo sanguíneo renal, deteriorando así la función renal. En los pacientes con un alto riesgo de presentar tal respuesta son aquellos 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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden interferir con 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 el paciente con COX-2 retiene líquidos, se debe considerar 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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 un 1% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos tratados hasta durante un año de etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios se informaron elevaciones de niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente de tres o más veces el límite superior normal).

Toda 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.

Contraindicaciones

Si durante el tratamiento el estado de los pacientes se deteriora en cualquier función orgánica descripta anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas incluyendo 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, algunos de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs, incluyendo algunos inhibidores de la COX-2, durante el seguimiento post-comercialización. El riesgo de producir estas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, particularmente dentro del primer mes de administración de 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.

CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de etoricoxib ácido 6'-carboxílico, formado por la posterior oxidación del 6'-hidroximetil derivado.

Estos metabolitos principales no demuestran actividad, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por su metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un cociente de acumulación de aproximadamente 2, que corresponde a una vida media de unas 22 horas.

Paracetamol

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

La semivida de eliminación en adultos está entre 1-3 h (promedio 2,3 h), mientras que en niños es de 1-2 h. Un 25% de la dosis de paracetamol se elimina inalterada en la orina y el resto como glucurónico y sulfato. La depuración renal es de 10 ml/min, ligeramente dependiente del flujo urinario, pero no del pH. Su eliminación disminuye en presencia de insuficiencia hepática aguda y grave, o en casos de patología crónica. En la insuficiencia renal se observa acumulación de sus metabolitos conjugados, por lo que hay que espaciar más la administración.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

BLOKIU®M COX GESIC se administra por vía oral una vez por día. Se puede tomar con las comidas o alejado de las mismas. El inicio de acción puede ser más rápido cuando se administra **BLOKIU®M COX GESIC** alejado de las comidas. Esto deberá considerarse cuando se necesite un alivio sintomático rápido.

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y con la duración de la exposición, **BLOKIU®M COX GESIC** debe emplearse sólo una vez por día y durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con osteoartritis. Si se requiere el ajuste de posología para cualquiera de los principios activos de la combinación a dosis baja deben utilizarse los componentes individuales para determinar la posología.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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