

ETORICOXIB

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caldam® 60 mg tabletas recubiertas
Caldam® 90 mg tabletas recubiertas
Caldam® 120 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Caldam® 60 mg

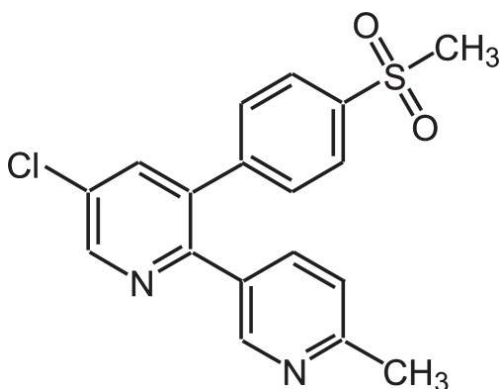
Cada tableta recubierta contiene:
Etoricoxib 60 mg
Excipientes c.s

Caldam® 90 mg

Cada tableta recubierta contiene:
Etoricoxib 90 mg
Excipientes c.s

Caldam® 120 mg

Cada tableta recubierta contiene:
Etoricoxib 120 mg
Excipientes c.s



5-chloro-2-(6-methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)pyridine

3. FORMA FARMACÉUTICA

Caldam® 60, 90 y 120 mg se presenta en tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Caldam® tabletas recubiertas está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Caldam® también está indicado en adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe basarse en una valoración individual de los riesgos globales del paciente (ver secciones 4.3, 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dado que los riesgos cardiovasculares de Caldam® pueden incrementarse 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 de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 5.1).

Artrosis

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 reumatoide

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 90 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. Una vez que el paciente se estabilice clínicamente, puede ser adecuado un ajuste descendente de la dosis a 60 mg una vez al día. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Situaciones de dolor agudo

En las situaciones de dolor agudo, Caldam® sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. Se ha administrado Etoricoxib durante 8 días.

Dolor postoperatorio 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 postoperatoria adicional además de Caldam® durante el periodo de tres días de tratamiento.

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

- La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.
- La dosis para artritis reumatoide (AR) y para espondilitis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
- La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.
- La dosis para dolor agudo postoperatorio tras cirugía dental no debe superar los 90 mg al día, limitada a un máximo de 3 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como ocurre con otros medicamentos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

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**.

Los datos disponibles son limitados principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay datos disponibles en pacientes con disfunción hepática severa; por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes con Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 mL/min (ver sección 5.2). El uso de Caldam® está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica:

Caldam® está contraindicado en niños y adolescentes **menores** de 16 años de edad (ver sección 4.3).

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.
- Pacientes que, después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), experimenten broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico.
- Embarazo y lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥10).
- Aclaramiento de creatinina renal estimado <30mL/min.
- Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.
- Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con Etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; los pacientes 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 reacciones adversas gastrointestinales (úlcera gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando Etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (incluso a dosis bajas). No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico (ver sección 5.1).

Efectos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible.

Los medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a algunos AINEs. 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 secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), sólo deben ser tratados con Etoricoxib después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios (ver secciones anteriores, 4.5 y 5.1).

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 antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardíaca 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 en pacientes tratados con Etoricoxib. Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido Etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a Etoricoxib asociada a la dosis, ver sección 5.1. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los pacientes que presentan edema preexistente 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 AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con Etoricoxib debe controlarse la hipertensión (ver sección 4.3) y se debe prestar especial atención al control 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, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanina 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 tratados hasta durante un año con Etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción 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 deben tomar las medidas apropiadas y se debe considerar la interrupción del tratamiento con Etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando Etoricoxib se utiliza en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

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

Las reacciones de hipersensibilidad así como las cutáneas, aunque infrecuentes, pueden ser graves durante el primer mes de tratamiento. 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 AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2 (ver sección 4.8). 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 han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo Etoricoxib (ver sección 4.8). Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier medicamento. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente Etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

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 concebir (ver secciones 4.6, 5.1 y 5.3).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales:

En pacientes estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de Etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina, International Normalised Ratio por sus siglas en inglés (INR). Por consiguiente, en los

pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con Etoricoxib o tras el cambio de dosis de Etoricoxib (ver sección 4.4).

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

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej.: pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la 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 tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes 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 lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico:

Etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico (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 solo. No se recomienda la administración concomitante de Etoricoxib con dosis de ácido acetil salicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs (ver secciones 5.1 y 4.4).

Ciclosporina y tacrolimus:

Aunque esta interacción no se ha estudiado con Etoricoxib, la administración concomitante de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando Etoricoxib y cualquiera de estos medicamentos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de Etoricoxib sobre la farmacocinética de otros medicamentos.

Litio:

Los AINEs 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 interrumpa el AINE.

Metotrexato:

Dos estudios investigaron los efectos de Etoricoxib 60, 90 o 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 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 monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente Etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales:

Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{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 para utilizar con Etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de reacciones adversas asociadas a anticonceptivos orales (p. ej.: acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS):

La administración de Etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenga estrógenos conjugados (0,625 mg de estrógenos conjugados) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -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 (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de los estrógenos conjugados fueron menos de la mitad de la observada cuando Etoricoxib se administró solo, y la dosis 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 estos aumentos de la concentración Estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con Etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona:

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

Digoxina:

Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días no altera el AUC_{0-24h} (área bajo la curva después de las 24 horas) plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} 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 administren concomitantemente Etoricoxib y digoxina.

Efecto de Etoricoxib sobre medicamentos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, 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 medicamentos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre Etoricoxib concomitantemente con otros medicamentos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej.: salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de Etoricoxib sobre medicamentos 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, la administración diaria de Etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con Eritromicina.

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

Ketoconazol:

Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tiene ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de Etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol:

La administración conjunta de voriconazol oral o gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con Etoricoxib causa 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 reaparición de los síntomas cuando Etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de Etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan (ver sección 4.2).

Antiácidos:

Los antiácidos no afectan a la farmacocinética de Etoricoxib de forma clínicamente relevante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se recomienda el uso de Caldam® (Etoricoxib), ni el de cualquier medicamento con capacidad conocida para inhibir la COX-2, 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 sección 5.3). 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 arterioso durante el último trimestre.

Etoricoxib está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Caldam® (Etoricoxib).

Lactancia

Se desconoce si Etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda la lactancia en mujeres que usan Caldam® (Etoricoxib) (ver secciones 4.3 y 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman Caldam® (Etoricoxib) deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Osteitis alveolar
	Poco frecuente	Gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	hipersensibilidad
	Rara	Angioedema/reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Edema/retención de líquidos
	Poco frecuente	Apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones
	Rara	Confusión, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo, cefalea
	Poco frecuente	Disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa, conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos , vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuente	Palpitaciones, arritmia
	Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Broncoespasmo
	Poco frecuente	Tos, disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal
	Poco	Distensión abdominal, cambio en el

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	frecuente	patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	ALT elevada, AST elevada
	Rara	Hepatitis
	Raras†	Insuficiencia hepática , ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Equimosis
	Poco frecuente	Edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria
	Rara	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal
	Poco frecuentes	Dolor torácico
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado
	Rara	Sodio disminuido en sangre

Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

4.9. Sobredosis

La administración de dosis únicas de Etoricoxib de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no ha producido toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con Etoricoxib, aunque en la mayoría de los casos las experiencias adversas no se comunicaron. Las experiencias adversas observadas con más frecuencia, fueron coherentes con el perfil de seguridad de Etoricoxib (p.ej. acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorenales).

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p.ej.: retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario.

Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibs.

Código ATC: M01 AH05.

Mecanismo de acción

Etoricoxib es un inhibidor por vía oral, selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

En estudios disponibles de farmacología, Etoricoxib ha producido una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib no ha demostrado inhibir la síntesis gástrica de prostaglandinas y no ha tenido efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre, pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 (media geométrica C_{max} = 3,6 µg/mL) se observó aproximadamente 1 hora después de la administración a adultos en ayunas (T_{max}).

La media geométrica del área bajo la curva (AUC_{0-24h}) fue de 37,8 µg·h/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_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. Etoricoxib se ha administrado sin tener en consideración la ingesta de alimentos.

Distribución

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Etoricoxib es intensamente metabolizado, de forma que < 1% de una dosis se recupera en orina como medicamento original. La principal vía metabólica para formar el 6'-hidroximetil derivado es la catalizada por las enzimas del CYP. La CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de Etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero cuantitativamente 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 medible, o son sólo débilmente activos como inhibidores de la COX-2. Ninguno de estos metabolitos inhibe la COX-1.

Eliminación

Tras la administración por vía intravenosa de una dosis radiomarcada de 25 mg de Etoricoxib, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como medicamento 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 cociente 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.

Características en los pacientes

Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en pacientes 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, han presentado un AUC medio aproximadamente un 16% superior al de pacientes 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 AUC medio similar al de pacientes sanos a los que se les administraron 60 mg de Etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado Etoricoxib 30 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (Ver secciones 4.2 y 4.3).

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 ha demostrado ser significativamente diferente de la correspondiente a pacientes sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 mL/min). (Ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica: no se ha estudiado la farmacocinética de Etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años de edad).

5.3. 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 del tiroides 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 del tiroides observados en ratas se consideran 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 CYP3A 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 gastrointestinales a exposiciones superiores a las observadas en el hombre a la dosis terapéutica. 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 perros, se observaron anomalías renales y gastrointestinales a exposiciones elevadas.

Etoricoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad para la reproducción 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 en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (Ver secciones 4.4 y 4.6).

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa Microcristalina tipo 101, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico monohidratado, agua purificada (se evapora durante el proceso).

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

24 meses

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase. |

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja por 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Transparente/ Aluminio.

Caja por 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Blanco/ Aluminio.

Muestra médica: Caja por 1, 2, 5, 7,10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Transparente/ Aluminio.

Caja por 1, 2, 5, 7,10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50, 60 y 250 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Blanco/Aluminio.

Uso Institucional: Caja por 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 300, 600 y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Transparente/ Aluminio.

Caja por 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 300, 600 y 900 tabletas recubiertas en blíster PVC /PVDC Blanco/ Aluminio. |

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucaresa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia. |]

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

27 de Julio de 2017

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71589/FichaTecnica_71589.html.pdf Consultada el 16 de mayo de 2016.