

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- **Denominación:**

Nombre : Coxidol Comprimidos Recubiertos
120mg

Principio Activo : Coxidol

Forma Farmacéutica : Comprimidos Recubiertos

2.- **Presentación:**

- Cada Comprimido contiene: : 120 mg de Etoricoxib

Excipientes : Fosfato Dibásico Cálcico, Celulosa
Microcristalina,
Crospovidona, Povidona, Estearato de
Magnesio
~~Hidroxipropilmetilcelulosa,~~
~~Hidroxipropilcelulosa~~ Hipromelosa,
Hiprolosa, Talco,
Triglicerido de cadena media, Dióxido de
Titanio, Óxido de Hierro
Amarillo, Óxido de Hierro Negro, ~~Laca~~
~~alumínica Azul Brillante~~
~~N°1, Laca alumínica Azul N°2,~~ Colorante
FD&C Azul N°1, Colorante FD&C Azul
N°2, c.s.

3.- **Fórmula****Etoricoxib**

Fórmula Global : C₁₈H₁₅N₂ClO₂S

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

P.M. : 358,842 g/mol

4.- Categoría:

Antiarttríticos/analgésicos llamados también Coxibs. Es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).- Antijaquecoso.

5.- Indicaciones:

Alivio del dolor agudo, dismenorrea y dolor asociado a la artritis gotosa aguda en un periodo máximo de 8 días.

~~Está indicado para: Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria.~~

Usos

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.

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

6.- Posología:

Dado que los riesgos cardiovasculares de Coxidol 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.

Coxidol es administrado en forma oral. Se puede tomar con o sin alimentos. En Artritis gotosa aguda: La dosis recomendada es de 120 mg 1 vez al día. Sólo debe ser empleado durante el período sintomático

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento. En Analgesia: Dolor agudo y dismenorrea primaria: La dosificación recomendada es de 120 mg 1 vez al día. Sólo debe emplearse durante el período sintomático agudo, limitado a un máximo de 8 días de tratamiento. Edad avanzada, género, raza: No es necesario hacer ajuste de la dosis de Coxidol en los pacientes de edad avanzada, ni según sexo o raza. Insuficiencia hepática: No administrar en pacientes con insuficiencia hepática. Insuficiencia renal: En pacientes con enfermedad renal avanzada (clearance de creatinina <30 ml/min), no se recomienda tratar con Coxidol. No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (clearance de creatinina \geq 30 ml/min)

7.- Farmacología:**Mecanismo de acción:**

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

En estudios clínicos de farmacología, Coxidol produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Coxidol no inhibió la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**Producto N° Imed-598

8.- Farmacocinética:**Absorción**

Administrado por vía oral, Coxidol 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 $C_{max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$) 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 $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. La farmacocinética de Coxidol 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 Coxidol 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. En ensayos clínicos, Coxidol se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento.

Distribución

Coxidol se une a proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 92 % en el rango de concentraciones de 0,05 a $5 \mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución (V_{dss}) en el estado estacionario es de unos 120 litros en seres humanos.

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

Metabolismo

Coxidol 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 Coxidol in vivo. Los estudios in vitro indican que la CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

cuantitativamente sus funciones no se han estudiado in vivo. Se han identificado cinco metabolitos en el hombre. El principal metabolito es el derivado de Coxidol 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 Coxidol a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar. La eliminación de Coxidol se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de Coxidol 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

Ancianos: la farmacocinética en ancianos (65 años o más) es similar a la de personas jóvenes.

Sexo: la farmacocinética de Coxidol 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 Coxidol, presentaron un AUC medio aproximadamente un 16% superior al de sujetos sanos a los que se les administró la misma dosis. Los pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis de 60 mg de Coxidol cada dos días tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de Coxidol una vez al día; no se ha estudiado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

Coxidol 30 mg una vez al día en esta población. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥ 10 en la clasificación de Child-Pugh).

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

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la farmacocinética de Coxidol en pacientes pediátricos (<12 años de edad).

En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de Coxidol una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de Coxidol una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de Coxidol una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Coxidol en pacientes pediátricos.

9.- Información para su prescripción:**Embarazo:**

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a Coxidol. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Coxidol, 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. Coxidol está contraindicado en el embarazo.

Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Coxidol.

Lactancia:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

Se desconoce si Coxidol se excreta por la leche humana. Coxidol se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de Coxidol durante la lactancia.

Fertilidad

No se recomienda el uso de Coxidol, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman Coxidol deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad: debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoídeas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

- No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

- El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II a IV.

- Hipersensibilidad a sulfonamidas u otros AINEs.

- No deben usarse en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

después de tomar ácido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

En 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 de edad.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardiaca 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.

Advertencias y Precauciones.

- Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

- Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

- Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamentos.

- Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.

- Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno

- Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardiaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.

- Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.

- Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardiaca o disfunción hepática, glomulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

- Al prescribir estos fármacos, los médicos deben tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, si son fumadores o presentan enfermedad arterial periférica.

- Se debe utilizar la dosis mínima efectiva con la que se obtengan efectos beneficiosos y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

- La necesidad de continuar el tratamiento debe ser evaluada periódicamente.

- Existe el riesgo de sangramiento estomacal severo, que potencialmente amenaza la vida.

- El uso concomitante con Ácido Acetilsalicílico incluso a dosis bajas aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

- Se han reportado severas reacciones cutáneas que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, en pacientes en tratamiento con Valdecoxib; por lo que se debe discontinuar el medicamento ante la aparición de rash cutáneo o ante los primeros signos de hipersensibilidad.

Efectos gastrointestinales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

En pacientes tratados con Coxidol, 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; ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastroduodenales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando Coxidol se toma concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico frente a AINEs + ácido acetil salicílico.

Efectos cardiovasculares

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de Coxidol 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.

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

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario.

Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

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 Coxidol 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 Coxidol. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido Coxidol, pueden asociarse con insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición o recurrente. Para información sobre la respuesta a Coxidol asociada a la dosis. Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los 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 Coxidol.

Coxidol 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 Coxidol debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con Coxidol. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente.

Si la presión arterial aumenta significativamente, deberá considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con Coxidol 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 Coxidol.

General

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deberán tomar las medidas apropiadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Coxidol. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando Coxidol se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca.

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

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, durante el seguimiento Postcomercialización. 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 Coxidol. 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 fármaco. Coxidol debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

hipersensibilidad.

Coxidol puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Interacciones con otros fármacos:

Interacciones farmacodinámicas.

-Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de Coxidol se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). 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 Coxidol o tras el cambio de dosis de Coxidol.

-Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos 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 Coxidol 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 ancianos. 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 acetil salicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, Coxidol 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetil salicílico (81 mg una vez al día). Coxidol puede utilizarse concomitantemente con ácido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetil salicílico con Coxidol puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de Coxidol solo. No se recomienda la administración concomitante de Coxidol con dosis de ácido acetil salicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

-Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con Coxidol, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando Coxidol y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de Coxidol sobre la farmacocinética de otros fármacos:

- 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 Coxidol 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. Coxidol a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, Coxidol 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, Coxidol 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 Coxidol y metotrexato.

-Anticonceptivos orales: Coxidol 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

(EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC0-24h del estado estacionario del EE en un 37%. Coxidol 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC0-24h 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 Coxidol. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

-Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de Coxidol 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de PREMARIN) durante 28 días, aumentó el AUC0-24h medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17- β -estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de Coxidol (30, 60 y 90 mg). Los efectos de Coxidol 120 mg sobre la exposición (AUC0-24h) a estos componentes estrogénicos de PREMARIN fue menos de la mitad de la observada cuando PREMARIN 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 PREMARIN en combinación con Coxidol. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con Coxidol, 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, Coxidol no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

-Digoxina: Coxidol 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC0-24h plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la Cmax de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

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 Coxidol y digoxina.

Efecto de Coxidol sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:

Coxidol 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 fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre Coxidol concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de Coxidol sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Coxidol

La vía principal del metabolismo de Coxidol es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de Coxidol 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 voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de Coxidol (aumento del AUC del 43%).

Voriconazol y Miconazol: la administración conjunta de voriconazol oral o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

gel oral de miconazol para uso tópico, inhibidores potentes del CYP3A4, con Coxidol causó un ligero aumento en la exposición a Coxidol, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados.

Rifampicina: la administración conjunta de Coxidol con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de Coxidol.

Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando Coxidol se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de Coxidol superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

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

10.- Reacciones Adversas:

A continuación se listan los efectos adversos y frecuencia. La frecuencia se define como: muy común (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), rara (>1/10000, <1/1000) y muy rara (<1/10000).

Sistema de Clasificación de Órganos-Sistema	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y	anemia (principalmente	Poco frecuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

del sistema linfático	asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del Sistema Inmunológico.	hipersensibilidad	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas /anafilactoides incluyendo shock	raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones	Poco frecuentes
	Confusión, inquietud	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia	Frecuentes
	Fibrilación auricular, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho, infarto de miocardio	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva, vasculitis.	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo	Frecuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal.	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis.	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis	Raras
	insuficiencia hepática, ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema, urticaria	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción fija medicamentosa.	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg**

Producto N° Imed-598

administración		
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno uréico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

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

11.- Información Toxicológica:

En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de Coxidol de hasta 500 mg y de dosis múltiples de hasta 150 mg/día durante 21 días no produjo toxicidad significativa. Ha habido informes de sobredosis aguda con Coxidol, 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 Coxidol (p. ej. acontecimientos gastrointestinales, acontecimientos cardiorenales).

Tratamiento en caso de sobredosis:

En caso de sobredosis es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., retirar el medicamento no absorbido del tracto GI, monitorizar clínicamente e instaurar tratamiento de soporte si es necesario. Coxidol no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal.

12.- Bibliografía:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXIDOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 120mg

Producto N° Imed-598

-
- The Merck Index. 11th Edition. 2001
 - Agencia española de Medicamentos:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/docs/Coxidol_prospecto-pacientes.pdf
 - SmPC Coxidol: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29136>
 - Prescribing Information for Coxidol:
<http://secure.healthlinks.net.au/content/msd/pi.cfm?product=mkparcox>
 - AHFS Drug Information 2012

Lzc 11.15