



Artículos de Opinión

Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú

Interchangeability of drugs in Peru

Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas¹

En el mercado farmacéutico de múltiples países se ofrecen medicamentos innovadores, medicamentos de marca, genéricos y multiplicidad de medicamentos copia (multifuentes), para el tratamiento de las dolencias de los enfermos, sin embargo los usuarios no necesariamente conocen las diferencias que existen entre ellos y por ende no están en capacidad de juzgar cual medicamento le ofrece las garantías de seguridad y eficacia clínica esperadas. Los medicamentos multifuentes intercambiables y los medicamentos “similares” no son iguales necesariamente⁽¹⁾.

En los últimos 30 años las organizaciones internacionales que regulan los medicamentos como la OMS, FDA y EMA, así como las autoridades regulatorias de los países, determinaron la necesidad de establecer requisitos en busca de una mejor calidad de los medicamentos incorporados en el registro sanitario y la demostración de su eficacia terapéutica en los pacientes⁽²⁾. Junto con el incremento de los medicamentos multifuentes en el mercado, surgieron en los países, progresivamente requerimientos de biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia terapéutica y más recientemente la intercambiabilidad de los medicamentos^(3,4).

Un producto intercambiable según la OMS, es el equivalente terapéutico frente a un producto comparador y puede ser intercambiado con este en la práctica clínica⁽⁵⁾.

En 2006, la OMS delineó el rumbo a seguir con los medicamentos genéricos (Informe técnico N.º 937), señalando que las autoridades de medicamentos de los diferentes países debían exigir a los medicamentos multifuentes la documentación que garantice que reúnen requisitos de BPM, especificaciones de control de calidad e intercambiabilidad o equivalencia terapéutica con el producto de comparación^(5,6). Un medicamento multifuentes, para ser considerado intercambiable, debe ser terapéuticamente equivalente.

Poirier ha indicado que en el Perú las “Buenas Prácticas de Manufactura” no garantizan la efectividad terapéutica, esto lo contempla la intercambiabilidad, y el Reglamento (2018) solo cubre 5 de más de 700 IFA⁽⁷⁾.

Con la aprobación en noviembre de 2009, de la Ley N.º 29459 se establecieron requisitos para el registro sanitario de los medicamentos, considerados necesarios para garantizar su calidad, eficacia y seguridad, estableciéndose 3 categorías de registro⁽⁸⁾. Todas las especialidades farmacéuticas deberían presentar estudios que demuestren equivalencia terapéutica y cumplir requisitos de intercambiabilidad, incluyendo los productos multifuentes⁽⁸⁾. Vásquez y col. revisaron extensamente los aspectos de eficacia y seguridad exigidos por esta ley al momento de su implementación en el 2012, y puntualizaron “que la manera de demostrar equivalencia terapéutica (en caso se requiera) es a través de estudios de bioequivalencia, farmacodinamia, estudios clínicos o estudios *in vitro*”⁽⁹⁾.

Meza y col. en 2013 insistieron que era necesario “implementar una Directiva Técnica para estudios que garanticen intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú” requiriéndose criterios de calidad, seguridad y eficacia terapéutica. La intercambiabilidad debería estar basada en el cumplimiento de BPM, especificaciones de calidad y la equivalencia terapéutica, proponiendo la necesidad de publicar un listado de principios activos que requieren demostrar intercambiabilidad mediante estudios *in vivo* e *in vitro*, y una lista de medicamentos prioritarios a los que se les exigiría cumplir con pruebas de la equivalencia terapéutica⁽¹⁰⁾.

El 15 de septiembre de 2018, se publicó el DS 024-2018-SA, Reglamento que regula la intercambiabilidad que regula que los medicamentos multifuentes en el Perú los que

¹Médico cirujano, Doctor en Farmacología. Profesor Principal, Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Académico de Número, Academia Nacional de Medicina, Perú. ORCID:0000-0002-8039-9589

deberán demostrar seguridad y eficacia a través de estudios de intercambiabilidad de medicamentos. Este dispositivo entró en vigencia en marzo de 2019, e indica que solo pueden considerarse medicamentos intercambiables a aquellos que cumplan con los estudios que aseguren esta propiedad. Estos estudios pueden ser *in vivo* (bioequivalencia) o *in vitro* (perfiles de disolución)⁽¹¹⁾.

El medicamento de referencia o comparador es el producto innovador de eficacia y calidad reconocida, el primero que fue autorizado en el país y que constituye el patrón de comparación en la intercambiabilidad y en la clínica⁽¹²⁾. La OMS publicó los requerimientos para su elección en 2017⁽¹³⁾. Castillo (2021) revisó la situación de los productos de referencia en 6 países latinoamericanos incluido el Perú. Se consideran a los productos innovadores que se encuentran registrados y se comercializan en el país como de primera elección como producto comparador de referencia⁽¹⁴⁾.

Entre el 2012 y 2019, el gasto en medicamentos se incrementó 25%, alcanzando S/. 11,296.7 millones. En Lima se alcanzó el 40% del gasto de bolsillo en salud y con más del 80% realizado en boticas o farmacias⁽¹⁵⁾.

En la figura 1 se muestra la línea de tiempo por etapas y el avance del desarrollo de la intercambiabilidad de medicamentos en el período 2012 a 2022 en Perú, Chile y Colombia. Chile inicia su regulación en 2012, Colombia en 2016, y Perú en 2019. A la fecha, Chile muestra el mayor avance, con 190 principios activos y 3354 medicamentos registrados, Perú con 19 principios activos y 36 medicamentos, y Colombia con 90 principios activos listados en sus guías.

¿Cuáles son los beneficios de que los medicamentos que se utilizan en el Perú sean intercambiables?

ALAFARPE ha planteado tres tipos de beneficios: a) Salud de la población: al representar una garantía de calidad, al obtenerse medicamentos más seguros y eficaces, lo que beneficia al paciente, b) Económico: Al contarse con medicamentos de mejor calidad, se reducen los gastos en compras del estado asociados a tratamientos de eficacia y seguridad no comprobada, c) Competitividad país: El Perú requiere ingresar a la calificación nivel IV de la DIGEMID, lo que podría lograrse con la aplicación de este reglamento⁽²⁰⁾.

Recién en el año 2021, dentro de la pandemia por COVID-19, se aprobó la Resolución Ministerial 404-2021/MINSA que aprueba el listado de medicamentos a los que se exige presentar estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad⁽²¹⁾.

En el caso del Perú son escasos los estudios de bioequivalencia nacionales publicados en la última década, lo que muestra gran debilidad académica y la carencia de laboratorios analíticos equipados para atender la demanda. Los estudios publicados favorecen la metodología de estudios comparados de disolución *in vitro*^(22,23).

Grande et al. (2019) estudiaron *in vitro* los perfiles de disolución de muestras de 4 marcas de medicamentos compradas en farmacias de Lima Metropolitana, que contenían amoxicilina, doxiciclina, y fluconazol. Para doxiciclina, las 4 marcas de productos multifuentes analizadas fueron equivalentes *in vitro* con el comparador. En el caso de la amoxicilina, de 4 productos analizados, solo 2



Figura 1. Línea de tiempo por etapas de desarrollo de la intercambiabilidad de medicamentos en Perú, Chile y Colombia. (Período 2012-2022). Fuentes: (16-19).

fueron equivalentes *in vitro*. Para el fluconazol, de 4 marcas de multifuentes de fabricantes peruanos, ninguna fue equivalente con el comparador. Los autores concluyeron que “algunos medicamentos de amoxicilina y fluconazol que circulan en el mercado nacional no cumplen con la equivalencia terapéutica evaluada por estudios *in vitro*; y no son intercambiables”⁽²⁴⁾.

Alcántara Guerrero (2019) evaluó mediante comparación de cinéticas de disolución *in vitro*, la posible intercambiabilidad (equivalencia terapéutica) entre el producto de referencia clorhidrato de biperideno tabletas de 2 mg de liberación inmediata y dos formulaciones multifuentes comercializadas en el Perú. Se concluye que los productos multifuentes de origen nacional no son equivalentes terapéuticos en el ensayo de equivalencia *in vitro* en ninguno de los tres medios de disolución utilizados y bajo dos modelos estadísticos⁽²⁵⁾. Estos resultados demuestran la necesidad de contar con más estudios que evidencien la intercambiabilidad de los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico peruano.

Casanova et al. (2018) evaluaron las cinéticas de disolución *in vitro* de un lote de tabletas de prednisona 20 mg de un multifuentes de fabricación local, comparado con el comparador de referencia. Se concluyó que los perfiles de disolución *in vitro* de las tabletas de 20 mg de prednisona del multifuentes fueron similares al del comparador de referencia⁽²⁶⁾.

Alcarraz (2018), estudió la intercambiabilidad *in vitro* del medicamento multifuentes Valsartan vs su innovador Diovan 160 mg tabletas. Ambos medicamentos tuvieron una cinética de disolución *in vitro* similar, por lo que el autor concluyó que el medicamento genérico Valsartán y el medicamento de innovador Diovan son intercambiables terapéuticamente⁽²⁷⁾.

Existen grandes desafíos para los laboratorios fabricantes nacionales para cumplir la normativa de intercambiabilidad de medicamentos peruana. La capacidad para la realización de estudios *in vivo* es pobre o inexistente en el Perú, e incluye limitantes como los altos costos de los estudios *in vivo*, la falta de laboratorios analíticos de investigación en el Perú, el acceso limitado al medicamento comparador, y los plazos administrativos, que conspiran y enlentecen el proceso de incorporación de nuevos fármacos intercambiables al mercado local. La bioexención si es posible de realizar en Perú. Hoy se cuenta con 34 productos intercambiables registrados en la página web de DIGEMID⁽¹⁹⁾.

Esta es una Ley importante que busca instaurar mejoras en la salud y la economía de la población. Si bien existen barreras locales para una implementación más ágil, se podrá seguir avanzando en la medida que las empresas apuesten por este cambio e inviertan en traer productos bioequivalentes y en demostrar su INTERCAMBIABILIDAD.

Referencias bibliográficas

- Ledón Pérez L, Hernández Chávez A, Hernández Chávez A.** Capítulo 22: Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares. In: Farmacología general. Una guía de estudio [Internet]. 1st ed. Mc GrawHill; 2014 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=96952814>
- Food and Drug Administration.** Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry [Internet]. 1st ed. Washington DC: FDA; 2019 [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124907/download>
- Zavaleta Martínez-Vargas A, Salas Arruz M, Zavaleta Boza C.** Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (Bioexención). Diagnóstico. 2016;55(1):17-27.
- Zavaleta Martínez-Vargas A, Salas Arruz M, Zavaleta Boza C.** Equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos. Diagnóstico. 2016;55(3):149-155.
- World Health Organization.** TRS 937 - 40th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. 2006 [cited 2022 Sep 28]. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO_TRS_937
- World Health Organization.** Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Republication of Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7 with a new Appendix 2. In: 51st report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. 1st ed. Ginebra: WHO; 2017 [cited 2022 Sep 28]. (TRS; vol. 1). Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241210034>
- Poirier-Garneau V.** Evaluación de la política de intercambiabilidad en el Perú. Apoyo Consultoría [Internet]. Seminario Comex; 2019 Nov 18 [cited 2022 Sep 25]; Comex, Lima Perú. Available from: https://www.comexperu.org.pe/upload/seminars/foro/seminario_18112019/Presentaci%C3%B3n%20del%20Sr.%20Vincent%20Poirier-Garneau.pdf
- Perú. Congreso de la República.** Ley N.º 29459. Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Diario Oficial El Peruano. 1st ed. 2009 Nov 26;406565-406575.
- Vásquez H, Salas S, Figueroa L, Gutiérrez S.** Eficacia y seguridad en

- la nueva regulación de productos farmacéuticos en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2012;29(4):545-548.
10. **Meza KL, Monteverde LD, Juárez JR.** Intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú: Necesidad de establecer una directiva técnica. *Ciencia e Investigación (Lima)*. 2013;16(2):64-67.
 11. **Perú, Ministerio de Salud.** Aprueban Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos-DECRETO SUPREMO-N.º 024-2018-SA. *Diario Oficial El Peruano*. 1st ed. 2018;21-29.
 12. **Pérez-Chauca E, Gómez Ferraz H, Pérez-Chauca E, Gómez Ferraz H.** Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2021;38(2):337-344.
 13. **World Health Organization.** Annex 5 General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products. In: TRS 1003-51st report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva: WHO; 2017:179-180. (Technical Report Series; vol. 1).
 14. **Castillo SL.** Productos de referencia en los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* según la regulación de los países de América Latina [Internet] [Tesis de Segunda especialidad en Políticas y regulación farmacéutica]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2021 [cited 2022 Sep 18]. Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/18007/Castillo_sl.pdf?sequence=3
 15. **Perú, Ministerio de Salud D.** Gasto de bolsillo en salud y medicamentos. Período 2012-2019 [Internet]. 1st ed. Medrano O A, Alcántara R J, Machaca P N, Mendoza C R, editors. Lima: MINSADIGEMID; 2021 [cited 2022 Sep 29]. 30 p. Available from: <http://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/xmlui/handle/DIGEMID/191>
 16. **Chile, Ministerio de Salud S de SP.** Ley Chile. Decreto 500 (Exento) Aprueba Norma Técnica N.º 0136, nominada “Norma que determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos” [Internet]. www.bcn.cl/leychile. 2012 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.bcn.cl/leychile>
 17. **Chile, Ministerio de Salud S de SP.** Modifica Decreto N.º 500 exento, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba Norma General Técnica N.º 136, que “determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos” [Internet]. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. 2018 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1125074&f=2018-11-08&p=>
 18. **Colombia M. de S. y PS.** Resolución Número 1124 de 2016. Establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen [Internet]. Biblioteca digital Ministerio de Salud, Colombia. 2016 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1124-de-2016.pdf>
 19. **DIGEMID M.** Listado de Medicamentos que han demostrado Intercambiabilidad en el Perú ante la ANM (DIGEMID) [Internet]. DIGEMID- Medicamentos intercambiables. 2022 [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/intercambiabilidad-de-medicamentos/medicamentos-intercambiables>
 20. **ALAFARPE.** Medicamentos intercambiables. Ayuda memoria [Internet]. Lima - Perú; 2019 [cited 2022 Sep 27]. Available from: <http://alafarpe.org.pe/wp-content/uploads/AYUMEMORIA-MEMORIA-sobre-Intercambiabilidad-Actualizado-al-09-12-2019.pdf>
 21. **Perú. M. de S.** Aprueban listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. *Diario Oficial El Peruano*. 2021 Mar 24;66-68.
 22. **Rodríguez S L, Cruz A L, Cruz J G.** Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamento. *Ars Pharmaceutica (Internet)*. 2021;62(3):315-327.
 23. **Silvera BT.** Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500. Lima - 2017. [Internet]. [Ayacucho]: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2028 [cited 2022 Sep 20]. Available from: http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/UNSCH/4093/1/TESIS%20Far503_Tai.pdf
 24. **Grande Ortiz M, Taipe S, Villodas SC, Rodríguez J, Moreno L.** Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios *in vitro* de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2019;36:74-80.
 25. **Alcántara Guerrero J.** Equivalencia “*in vitro*” de dos tabletas multifuentes de clorhidrato de biperideno de 2 mg. frente al comparador [Internet]. [Lima]: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Ciencias y Filosofía.; 2019 [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/5968>
 26. **Casanova L, Castillo E, Reynoso E, Ayala C.** Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2018;16(3):13-21.
 27. **Alcarráz de la Cruz M.** Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg. Lima - 2017 [Internet] [Tesis]. [Ayacucho]: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2018 [cited 2022 Oct 30]. Available from: http://repositorio.unsch.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/UNSCH/4137/TESIS%20Far484_Alc.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Contribución de autoría: Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Zavaleta Martínez-Vargas, A. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú. *Diagnóstico (Lima)*. 2022;61(4):391-394.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i4.406>

Correspondencia: Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas: Enrique Palacios 335 Depto. 501, Miraflores, Lima.

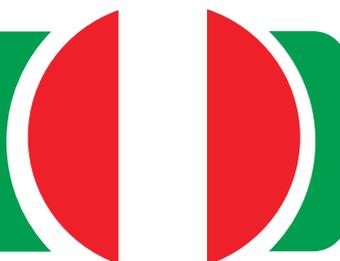
Correo electrónico: alfonso.zavaleta@upch.pe

MOVIKOXIB®

Etoricoxib 90 mg / 120 mg

RECUPERA el MOVIMIENTO

PRIMER Y ÚNICO
ANTIINFLAMATORIO
INTERCAMBIABLE
EN EL PERÚ



R.S. N° EE-09524



R.S. N° EE-09380



Para más información ver sección vademecum.

MOVIKOXIB® 90mg TABLETA RECUBIERTA

MOVIKOXIB® 120mg TABLETA RECUBIERTA

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada tableta recubierta de MOVIKOXIB® 90 mg contiene: Etoricoxib 90mg Excipientes c.s. Cada tableta recubierta de MOVIKOXIB® 120 mg contiene: Etoricoxib 120mg Excipientes c.s. **2. FORMA FARMACÉUTICA.** Tableta recubierta. **3. DATOS CLÍNICOS. 3.1. Indicaciones terapéuticas:** MOVIKOXIB® está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años para el alivio sintomático de: Artrosis, - Artritis reumatoide (AR), - Espondilitis anquilosante y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda. MOVIKOXIB® está indicado en adultos y adolescentes mayores de 16 años 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 3.3, 3.4). **3.2 Posología y forma de administración. Posología.** Dado que los riesgos cardiovasculares de MOVIKOXIB® 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 3.3, 3.4, 3.8 y 4.1). Artrosis. La dosis recomendada es de 30mg 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 del 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, MOVIKOXIB® sólo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo. • Artritis gotosa aguda. La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administró etoricoxib de 120mg 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 además de este medicamento 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 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 fármacos, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 3.4). Pacientes con insuficiencia hepática Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 56 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 30 mg una vez al día. La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación ≥10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 3.3, 3.4 y 4.2). Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de ≥ 30 ml/min (ver sección 4.2). El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min (ver secciones 3.3 y 3.4). Población pediátrica. Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 16 años (ver sección 3.3). **Forma de administración.** Este medicamento se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si MOVIKOXIB® se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido. **3.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. - 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 3.6 y 4.3). - Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh ≥10). - Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min. - Niños y adolescentes menores de 16 años. - Enfermedad inflamatoria intestinal. - Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV). - Pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90mmHg y no haya sido controlada adecuadamente. - Enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica. **3.4 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; personas de edad avanzada, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes 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 etoricoxib se toma concomitantemente con ácido acetilsalicílico (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 acetilsalicílico frente a AINEs + ácido acetilsalicílico (ver sección 4.1). 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 con placebo y 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 3.2, 3.3, 3.8 y 4.1). Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, 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 4.1). **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 fármacos 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 4.1. 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 adecuadas, 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 3.3) 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, deberá considerarse un tratamiento alternativo. **Efectos hepáticos:** Se han comunicado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o el aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día. Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran 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 deberán tomar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en personas de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, 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. 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 (ver sección 3.8). 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 3.8). 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 fármaco. 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 de etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales (ver sección 3.5). 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 3.6, 4.1 y 4.3). **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Interacciones farmacodinámicas.** Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % 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 etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib (ver sección 3.4). **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 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 personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente. **Ácido acetilsalicílico:** en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib de 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs (ver secciones 4.1 y 3.4). **Ciclosporina y tacrolimus:** aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el

efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación. **Interacciones farmacocinéticas.** *El efecto de etoricoxib 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 etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib de 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib de 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 de 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 de 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 acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ejemplo, acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo). Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib de 120 mg con terapia hormonal sustitutiva, que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} 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 etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib de 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) 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 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 de 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} 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 fármacos metabolizados por sulfotransferasas: Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SUL1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil). Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP: Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib de 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 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: Inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del 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 causó un ligero aumento en la exposición a etoricoxib, pero no se considera clínicamente significativo según los datos publicados. Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra juntamente 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 3.2). Antiácidos: los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante. **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** 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 4.3). 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 3.3). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib. Lactancia: Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia (ver secciones 3.3 y 4.3). Fertilidad: No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir. **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas. **3.8 Reacciones adversas:** *Resumen del perfil de seguridad:* La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más). En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más. En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib de 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos

adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico. En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses. Los datos de seguridad y los detalles de este programa se presentan en la sección 4.1. En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico. *Tabla de reacciones adversas*. En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con 9 de 19, una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoidea, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver tabla 1).

Tabla 1 “Reacciones Adversas”

Sistema de Clasificación de Órganos	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 del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
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 cardíacos	palpitaciones, arritmia [‡]	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia [‡] , insuficiencia cardíaca 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
	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 [‡] , necrólisis 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† (ver sección 3.4)	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	nitrógeno ureico elevado en sangre, creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	Poco frecuentes
	sodio disminuido en sangre	Raras

* Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización, Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

† La categoría de la frecuencia “Raras” se definió según guías sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev.2, Sept.2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con etoricoxib en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación (n=15.470).

‡ Hipersensibilidad incluye los términos “alergia”, “alergia a los medicamentos”, “hipersensibilidad a fármaco”, “hipersensibilidad”, “hipersensibilidad NEOM”, “reacción de hipersensibilidad” y “alergia no especificada”.

§ Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX –2 con mayor riesgo de acontecimiento arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus, Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere al 1% al año (poco frecuentes).

Se han comunicado 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. Los profesionales de la salud especialmente el médico tratante, así como los pacientes, deben estar atentos por si aparecen signos o síntomas de efectos adversos cardiovasculares, como edema (retención de líquido), hipertensión, disnea o dolor torácico. Sospecha de reporte de reacciones adversas: El reporte de sospechas de las reacciones adversas después de la autorización es de gran importancia. Esto permite la monitorización continua de la proporción riesgo beneficio del medicamento. Se les anima a los profesionales de la salud a reportar algún caso de sospecha de reacción adversa a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas con atención al área de Farmacovigilancia. Las sospechas de reacciones adversas al medicamento deben ser notificadas a la siguiente dirección de correo farmacovigilancia@dpsac.com.pe o a su médico tratante. **3.9 Sobredosis y tratamiento:** En estudios clínicos, la administración de dosis únicas de etoricoxib 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 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 cardiorrenales). 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. Etoricoxib no es dializable por hemodiálisis; se desconoce si puede serlo por diálisis peritoneal. **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 4.1 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 clínicos de farmacología, etoricoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. Etoricoxib 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 cognitiva). 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. **Eficacia clínica y seguridad.** Eficacia: En pacientes con artrosis, etoricoxib 60 mg una vez al día logró mejorías importantes en el dolor y en las evaluaciones por el paciente del estado de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se observaron ya desde el segundo día de tratamiento y se mantuvieron hasta 52 semanas. Estudios con etoricoxib 30 mg una vez al día, demostraron una eficacia superior a placebo durante las 12 semanas de tratamiento (empleando evaluaciones similares a las de los estudios anteriores). En un estudio de búsqueda de dosis, etoricoxib 60 mg demostró una mejoría significativamente mayor que la dosis de 30 mg en las 3 variables primarias tras 6 semanas de tratamiento. No se ha estudiado la dosis de 30 mg en artrosis de la mano. En pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto la administración de etoricoxib 60 mg como 90 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en el dolor, la inflamación y la movilidad. En los estudios que evaluaron las dosis de 60 mg y 90 mg, estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 semanas. En un estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, tanto etoricoxib 60 mg una vez al día como etoricoxib 90 mg una vez al día, fueron más eficaces que el placebo. La dosis de 90 mg fue superior a la dosis de 60 mg en la Evaluación Global del Paciente para el Dolor (escala analógica visual de 0-100 mm), con una mejoría promedio de -2,71 mm (IC al 95%: -4,98 mm, -0,45 mm). En pacientes con crisis de artritis gotosa aguda, etoricoxib de 120 mg una vez al día durante un periodo de tratamiento de ocho días, alivió el dolor y la inflamación moderados a extremos de la articulación de modo comparable a indometacina 50 mg tres veces al día. El alivio del dolor se observó a las cuatro horas del inicio del tratamiento. En pacientes con espondilitis anquilosante, 90 mg de etoricoxib una vez al día dio lugar a la mejoría significativa del dolor, la inflamación, la rigidez y la función de la columna vertebral. Se observó el beneficio clínico de etoricoxib al segundo día después de iniciar el tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de

tratamiento de 52 semanas. En un segundo estudio que evaluó la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 90 mg, etoricoxib 60 mg al día y 90 mg al día demostraron una eficacia similar en comparación con naproxeno 1.000 mg al día. Entre los pacientes que respondieron de forma insuficiente a 60 mg al día durante 6 semanas, un aumento de la dosis a 90 mg al día mejoró la puntuación de la intensidad del dolor espinal (escala analógica visual de 0-100 mm) en comparación con continuar con 60 mg al día, con una mejoría promedio de -2,70 mm (IC al 95%: -4,88 mm, -0,52 mm). En un ensayo clínico que evaluaba el dolor dental postoperatorio, se administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día durante un periodo de hasta tres días. En el subgrupo de pacientes con dolor basal moderado, etoricoxib de 90 mg demostró un efecto analgésico similar al de ibuprofeno 600 mg (16,11 frente a 16,39; P=0,722), y superior al de paracetamol/codeína 600 mg/60 mg (11,00; P<0,001) y placebo (6,8 4; P<0,001) medido como el alivio del dolor total durante las primeras 6 horas (TOPAR6). La proporción de pacientes que comunicaron la utilización de medicación de rescate dentro de las primeras 24 horas de la dosificación fue del 40,8% para etoricoxib de 90 mg, 25,5% para ibuprofeno 600 mg cada 6 horas, y del 46,7% para paracetamol/codeína 600 mg/60 mg cada 6 horas comparado con un 76,2% para placebo. En este ensayo, la mediana del comienzo de acción (alivio del dolor apreciable) de 90 mg de etoricoxib fue de 28 minutos después de la administración de la dosis. **Seguridad: Programa multinacional con Etoricoxib y diclofenaco en la artritis a largo plazo (Multinacional Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long term, MEDAL).** El programa MEDAL fue un programa de seguridad cardiovascular (CV) prospectivo, de los datos agrupados de tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un comparador activo, el estudio MEDAL, EDGE II y EDGE. El estudio MEDAL fue un estudio de variables de desenlaces CV, en 17.804 pacientes con artrosis y 5.700 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 60 (artrosis) o 90 mg (artrosis y artritis) o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 20,3 meses (un máximo de 42,3 meses, mediana de 21,3 meses). En este ensayo clínico, sólo se registraron los acontecimientos adversos graves y los abandonos debidos a cualquier tipo de acontecimiento adverso. Los estudios EDGE y EDGE II compararon la tolerabilidad gastrointestinal de etoricoxib frente a diclofenaco. El estudio EDGE incluyó a 7.111 pacientes con artrosis tratados con una dosis de etoricoxib de 90 mg al día (1,5 veces la dosis recomendada en la artrosis) o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 9,1 meses (máximo 16,6 meses, mediana 11,4 meses). El estudio EDGE II incluyó a 4.086 pacientes con artritis reumatoide tratados con etoricoxib 90 mg al día o diclofenaco 150 mg al día durante un periodo medio de 19,2 meses (máximo 33,1 meses, mediana 24 meses). En el programa agrupado MEDAL, 34.701 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un periodo medio de 17,9 meses (máximo 42,3 meses, mediana 16,3 meses). De éstos, aproximadamente 12.800 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. Los pacientes incluidos en este Programa presentaban un amplio abanico de factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal en el momento basal. No podían participar en el estudio los pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, injerto de derivación de las arterias o intervención coronarias percutánea en los 6 meses previos al reclutamiento. En los estudios se permitió el uso de fármacos gastro protectores y de aspirina a dosis bajas. **Seguridad global:** No hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. Los acontecimientos adversos cardiorrenales se observaron con mayor frecuencia con etoricoxib que con diclofenaco, y este efecto fue dosis dependiente (ver resultados específicos más adelante). Los acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos se observaron con una frecuencia significativamente mayor con diclofenaco que con etoricoxib. La incidencia de acontecimientos adversos en EDGE y EDGE II y de acontecimientos adversos considerados graves o que provocaron la interrupción del tratamiento en el estudio MEDAL fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco. **Resultados de seguridad cardiovasculares:** La tasa de acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados (acontecimientos cardiacos, cerebrovasculares y vasculares periféricos), fue comparable entre etoricoxib y diclofenaco y los datos se resumen en la tabla siguiente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de acontecimientos trombóticos entre etoricoxib y diclofenaco en todos los subgrupos analizados, incluyendo categorías de pacientes con distinto riesgo cardiovascular basal. Al analizar los datos separadamente, los riesgos relativos de los acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados fueron similares con etoricoxib 60 mg o 90 mg, comparados con diclofenaco 150 mg.

Tabla 2: Tasas de acontecimientos CV trombóticos confirmados (Programa MEDAL agrupado)

	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 pacientes-Año	Diclofenaco (N=16.483) 24.766 pacientes-Año	Comparación entre tratamientos
	Tasa† (IC al 95%)	Tasa† (IC al 95%)	Riesgo Relativo (IC al 95%)
Acontecimientos adversos graves cardiovasculares trombóticos confirmados			
Por protocolo	1,24 (1,11, 1,38)	1,30 (1,17, 1,45)	0,95 (0,81, 1,11)
Intención de tratar	1,25 (1,14, 1,36)	1,19 (1,08, 1,30)	1,05 (0,93, 1,19)
Acontecimientos cardiacos confirmados			
Por protocolo	0,71 (0,61, 0,82)	0,78 (0,68, 0,90)	0,90 (0,74, 1,10)
Intención de tratar	0,69 (0,61, 0,78)	0,70 (0,62, 0,79)	0,99 (0,84, 1,17)
Acontecimientos cerebrovasculares confirmados			
Por protocolo	0,34 (0,28, 0,42)	0,32 (0,25, 0,40)	1,08 (0,80, 1,46)
Intención de tratar	0,33 (0,28, 0,39)	0,29 (0,24, 0,35)	1,12 (0,87, 1,44)
Acontecimientos vasculares periféricos confirmados			
Por protocolo	0,20 (0,15, 0,27)	0,22 (0,17, 0,29)	0,92 (0,63, 1,35)
Intención de tratar	0,24 (0,20, 0,30)	0,23 (0,18, 0,28)	1,08 (0,81, 1,44)

† Acontecimientos por 100 pacientes-año; IC=intervalo de confianza. N= número total de pacientes incluidos en la población por protocolo. Por protocolo: todos los acontecimientos durante el tratamiento de estudio o en los 14 días tras su interrupción (excluidos: pacientes que tomaron < 75% de la medicación de estudio o que tomaron AINEs diferentes a los del estudio >10% del tiempo). Intención de tratar: todos los acontecimientos confirmados hasta el final del estudio (incluyendo a pacientes potencialmente expuestos a intervenciones que no son del estudio tras la interrupción del medicamento del estudio). Número total de pacientes aleatorizados, n=17.412 con etoricoxib y 17.289 con diclofenaco.

La mortalidad CV, así como la mortalidad total, fueron similares entre los grupos de tratamiento de etoricoxib y diclofenaco.

Acontecimientos cardiorrenales: Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en el estudio MEDAL, presentaban antecedentes de hipertensión en el momento basal. En el estudio, la incidencia de abandonos por acontecimientos adversos relacionados con la hipertensión fue estadística y significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco. La incidencia de acontecimientos adversos de insuficiencia cardiaca congestiva (abandonos y acontecimientos graves) se produjo en tasas similares con etoricoxib 60 mg comparado con diclofenaco 150 mg, pero fue mayor para etoricoxib 90 mg comparado con diclofenaco 150 mg (estadísticamente significativa para etoricoxib 90 mg frente a diclofenaco 150 mg en la cohorte de artrosis del MEDAL). La incidencia de acontecimientos adversos confirmados de insuficiencia cardiaca congestiva (acontecimientos que fueron graves y que requirieron hospitalización o acudir al servicio de Urgencias) no fue significativamente mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg, y este efecto fue dosis dependiente. La incidencia de abandonos por acontecimientos adversos relacionados con edema fue mayor con etoricoxib que con diclofenaco 150 mg y este efecto fue dosis dependiente (estadísticamente significativo para etoricoxib 90 mg, pero no para etoricoxib 60 mg). Los resultados cardiorrenales para EDGE y EDGE II fueron coherentes con los descritos para el estudio MEDAL. En los estudios individuales del programa MEDAL, para etoricoxib (60 mg o 90 mg), la incidencia absoluta de abandonos en cada grupo de tratamiento fue de hasta el 2,6% para hipertensión, de hasta el 1,9% para edema y de hasta el 1,1% para insuficiencia cardiaca congestiva, con tasas superiores de abandono observadas con etoricoxib 90 mg que con etoricoxib 60 mg.

Resultados de tolerabilidad gastrointestinal del programa MEDAL: En cada uno de los tres estudios que componen el programa MEDAL, se observó una tasa significativamente menor de abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos GI clínicos (p. ej., dispepsia, dolor abdominal, úlcera), con etoricoxib comparado con diclofenaco. Las tasas de abandonos por acontecimientos adversos GI clínicos, por 100 pacientes-año, durante el periodo entero del estudio fueron las siguientes: 3,23 con etoricoxib y 4,96 con diclofenaco en el estudio MEDAL; 9,12 con etoricoxib y 12,28 con diclofenaco en el estudio EDGE; y 3,71 con etoricoxib y 4,81 con diclofenaco en el estudio EDGE II.

Resultados de seguridad gastrointestinal del programa MEDAL: Los acontecimientos GI superiores totales se definieron como perforaciones, úlceras y hemorragias. El subgrupo de acontecimientos GI superiores totales considerados como complicados incluyó perforaciones, obstrucciones y hemorragias complicadas; el subgrupo de acontecimientos GI superiores considerados como no complicados incluyó hemorragias y úlceras no complicadas. Se observó una tasa significativamente menor de acontecimientos GI superiores totales con etoricoxib comparado con diclofenaco. No hubo diferencias significativas en la tasa de acontecimientos complicados entre etoricoxib y diclofenaco. Para el subgrupo de acontecimientos hemorrágicos GI superiores (complicados y no complicados combinados), no hubo diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco. El beneficio del tracto gastrointestinal superior de etoricoxib comparado con diclofenaco no fue estadísticamente significativo en pacientes que tomaban de forma concomitante dosis bajas de aspirina (aproximadamente el 33% de los pacientes). Las tasas por 100 pacientes-año de acontecimientos clínicos confirmados del tracto GI superior (perforaciones, úlceras y hemorragias (PUHs)), complicados y no complicados, fueron de 0,67 (IC al 95%: 0,57, 0,77) con etoricoxib y 0,97 (IC al 95%: 0,85, 1,10) con diclofenaco, lo que origina un riesgo relativo de 0,69 (IC al 95%: 0,57, 0,83). Se evaluó la tasa de acontecimientos del tracto GI superior confirmados en los pacientes de edad avanzada, observándose la mayor reducción en los pacientes > 75 años (1,35 [IC al 95%: 0,94, 1,87] frente a 2,78 [IC al 95%: 2,14, 3,56] acontecimientos por 100 pacientes-año con etoricoxib y diclofenaco, respectivamente). Las tasas de acontecimientos clínicos confirmados del tracto GI inferior (perforación del intestino delgado o grueso, obstrucción o hemorragia (POHs)) no fueron significativamente diferentes entre etoricoxib y diclofenaco.

Resultados de seguridad hepáticos del programa MEDAL: Etoricoxib se asoció a una tasa menor, de manera estadísticamente significativa, de abandonos por acontecimientos adversos hepáticos que diclofenaco. En el programa MEDAL agrupado, el 0,3% de los pacientes en tratamiento con etoricoxib y el 2,7% de los pacientes en tratamiento con diclofenaco, abandonaron debido a las experiencias adversas hepáticas. La tasa por 100 pacientes-año fue de 0,22 para etoricoxib y de 1,84 para diclofenaco (el valor p fue < 0,001 para etoricoxib frente a diclofenaco). No obstante, la mayoría de las experiencias adversas hepáticas en el programa MEDAL no fueron graves.

Datos adicionales de seguridad cardiovascular trombótica. En estudios clínicos, excluyendo los estudios del programa MEDAL, se trató aproximadamente a 3.100 pacientes con etoricoxib \geq 60 mg al día durante 12 semanas o más. No hubo diferencias discernibles en la tasa de acontecimientos cardiovasculares trombóticos graves confirmados entre los pacientes tratados con etoricoxib \geq 60 mg, placebo o AINEs diferentes de naproxeno. No obstante, la tasa de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes tratados con etoricoxib en comparación con los que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de presentar episodios tromboembólicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y, por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones.

Datos adicionales de seguridad gastrointestinal. En dos estudios endoscópicos doble ciego de 12 semanas de duración, la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal fue significativamente menor en pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los pacientes que recibieron naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. Etoricoxib tuvo una incidencia de úlcera mayor que placebo.

Estudio de la función renal en personas de edad avanzada. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos evaluó los efectos de 15 días de tratamiento con etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg, 2 veces al día), naproxeno (500 mg, 2 veces al día) y placebo, en la excreción urinaria de sodio, la presión arterial, y otros parámetros de la función renal, en sujetos de 60 a 85 años con una dieta de sodio de 200 mEq/día. Etoricoxib, celecoxib y naproxeno tuvieron efectos similares en la excreción urinaria de sodio después de 2 semanas de tratamiento. Todos los comparadores activos mostraron un aumento en relación a placebo en las presiones arteriales sistólicas; sin embargo, etoricoxib se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el Día 14 cuando se comparó con celecoxib y naproxeno (cambio medio desde el valor basal de la presión arterial sistólica: etoricoxib 7,7 mg Hg, celecoxib 2,4 mg Hg, naproxeno 3,6 mg Hg).

4.2 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 μ 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 μ g \cdot hr/ml. La farmacocinética de etoricoxib es lineal en el rango de dosis clínica. Dosis con alimentos (una comida rica en grasas) no tuvieron efecto sobre el grado de absorción de etoricoxib después de la administración

de una dosis de 120 mg. El índice de absorción se vio afectado, resultando en un descenso del 36% en la C_{max} y en un aumento en el T_{max} a las 2 horas. Estos datos no se consideran clínicamente significativos. En ensayos clínicos, etoricoxib se administró sin tener en consideración la ingesta de alimento. **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 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 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 a sujetos sanos, se recuperó el 70 % de la radiactividad en orina, y el 20% en heces, principalmente como metabolitos. Menos del 2% se recuperó como fármaco sin metabolizar. La eliminación de etoricoxib se produce casi exclusivamente por el metabolismo, seguido por la eliminación renal. Las concentraciones de etoricoxib alcanzan el estado estacionario en un plazo de siete días tras la administración de una dosis única diaria de 120 mg, con un 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 50 ml/min. **Características en los pacientes:** Pacientes de edad avanzada: la farmacocinética en personas de edad avanzada (65 años a más) es similar a la de personas jóvenes. **Sexo:** La farmacocinética de etoricoxib es similar en varones y mujeres. **Insuficiencia hepática:** los pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) que recibieron una dosis diaria de 60 mg de etoricoxib, presentaron un 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 etoricoxib cada dos días tuvieron un AUC medio similar al de los sujetos sanos a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día; no se ha estudiado etoricoxib 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). (Ver secciones 3.2 y 3.3). **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 fue significativamente diferente de la correspondiente a sujetos sanos. La hemodiálisis no contribuyó significativamente a la eliminación (aclaramiento con diálisis aproximadamente 50 ml/min). (Ver secciones 3.3 y 3.4). **Pacientes pediátricos:** no se ha estudiado la farmacocinética de etoricoxib en pacientes pediátricos (< 12 años). En un estudio farmacocinético (n=16) realizado en adolescentes (edad de 12 a 17), la farmacocinética en adolescentes que pesan de 40 a 60 kg a los que se les administraron 60 mg de etoricoxib una vez al día y adolescentes >60 kg a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día fueron similares a la farmacocinética en adultos a los que se les administraron 90 mg de etoricoxib una vez al día. No se ha establecido la seguridad y eficacia de etoricoxib en pacientes pediátricos (ver sección 3.2). **4.3 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 de los tiroides observados en ratas se consideran una consecuencia del mecanismo inespecífico 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 teratógeno en estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas a 15 mg/kg/día (esto representa aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana [90 mg] basada en la exposición sistémica). En conejos, a niveles de exposición inferiores a la exposición clínica a la dosis diaria humana (90 mg), se observó un aumento relacionado con el tratamiento en las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se observaron malformaciones fetales externas o esqueléticas relacionadas con el tratamiento. En ratas y conejos, hubo un aumento dependiente de la dosis en la pérdida post implantación a exposiciones mayores o iguales a 1,5 veces la exposición humana. (Ver secciones 3.3 y 3.6). Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente dos veces la 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 administra etoricoxib durante lactancia. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. MOVIKOXIB® 90mg TABLETA RECUBIERTA** Croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, glicerol triacetato, talco, agua. **MOVIKOXIB® 120mg TABLETA RECUBIERTA** Croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, glicerol triacetato, talco, laca índigo carmín, óxido amarillo de hierro, agua. **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Tiempo de vida útil:** 2 años. **5.4 Recomendaciones sobre el almacenamiento:** Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Almacenar a temperatura no mayor de 30°C. No consumir después de la fecha de vencimiento indicado en el envase. **5.5 Naturaleza y contenido del envase:** **MOVIKOXIB® 90mg TABLETA RECUBIERTA** Caja conteniendo un blíster de aluminio/aluminio-poliamida-PVC por 7, 14 o 28 tabletas recubiertas. **MOVIKOXIB® 120mg TABLETA RECUBIERTA** Caja conteniendo un blíster de aluminio/aluminio-poliamida-PVC por 7, 14 o 28 tabletas recubiertas. **5.6 Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado o los restos derivados del mismo:** Ninguna especial. 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. **6. TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** DEUTSCHE PHARMA S.A.C. Jr. Río de Janeiro 339. Jesús María - Lima - Perú. **7. FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA:** Enero 2021. **MOVIKOXIB 90 mg: Registro Sanitario N.º EE-09524 MOVIKOXIB 120 mg: Registro Sanitario**

N.º EE-09380 "Material dirigido al profesional de la salud. Para mayor información comunicarse al Teléfono: 219-1330 Anexo 255 o al correo electrónico: luis.mendiola@dpsac.com.pe."

deutsche pharma s.a.c. 