1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DYNASTAT 40 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib (presente como 42,36 mg de parecoxib sódico) para preparar con 2 mL de diluyente. Después de la preparación, la concentración final de parecoxib es de 20 mg/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución inyectable.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

El parecoxib está indicado para el tratamiento del dolor agudo, preoperatorio (analgesia preventiva) para evitar o reducir el dolor postoperatorio, o de manera simultánea con los analgésicos opioides para reducir las necesidades de opio.

4.2. Posología y método de administración

El parecoxib puede administrarse de manera intravenosa única o múltiple o en dosis de inyección intramuscular en un cronograma regular o según las necesidades. Después de comenzar con el tratamiento, la dosis debe ajustarse según la respuesta del paciente. Los estudios clínicos con parecoxib se realizaron en hasta 7 días de tratamiento. El parecoxib solo está indicado para pacientes con necesidad de tratamiento parenteral y con quienes no se puede obtener un beneficio similar con un tratamiento oral alternativo. Se recomienda que los pacientes cambien a un tratamiento oral alternativo tan pronto como se indique clínicamente.

Debido a que el riesgo cardiovascular (CV) de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más breve posible y la dosis diaria efectiva más baja. Sin embargo, no se ha evaluado la relevancia de estos hallazgos para el uso a corto plazo de parecoxib en el entorno postoperatorio.

- Tratamiento del dolor agudo: La dosis única o inicial recomendada para el tratamiento del dolor agudo es de 40 mg, administrada ya sea de manera intravenosa o intramuscular, seguida de 20 mg o 40 mg cada 6 a 12 horas, como se precise, hasta una dosis máxima diaria de 80 mg. La inyección de bolo intravenoso puede administrarse directamente en la vena o en una vía intravenosa existente. La inyección intramuscular debe administrarse lenta y profundamente en el músculo.

- Prevención o reducción del dolor postoperatorio: La dosis recomendada es de 40 mg, administrada vía intravenosa o intramuscular (pero preferentemente IV) de 30 a 45 minutos antes de la incisión quirúrgica. La medicación continuada con parecoxib postoperatorio puede precisarse para obtener un efecto analgésico adecuado.

- Uso concomitante con analgésicos opioides: los analgésicos opioides pueden usarse de manera simultánea con parecoxib, siguiendo las dosis como se describen a continuación. En estudios clínicos, la necesidad diaria del uso de opioides se redujo significativamente (del 20% al 40%) cuando se coadministraron con parecoxib. Se logra un efecto óptimo cuando parecoxib se administra antes del opioide. En todas las valoraciones clínicas, el parecoxib se administró a un intervalo de tiempo fijo, mientras que los opioides se administraron según fue necesario (PRN: "pro re nata").

Pacientes de edad avanzada: Por lo general, no se requiere ajuste de la dosis. Sin embargo, para los pacientes de edad avanzada que pesan menos de 50 kg, se aconseja reducir la dosis inicial de parecoxib al 50%. Debe reducirse la dosis diaria máxima a 40 mg en pacientes de edad avanzada que pesan menos de 50 kg.

***Insuficiencia hepática*:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). El tratamiento con parecoxib debe iniciarse con la dosis más baja recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de parecoxib en estos pacientes.

Insuficiencia renal*:* En los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/minuto), o en pacientes posiblemente predispuestos a la retención de líquido, el parecoxib debe iniciarse con la dosis recomendada más baja y la función renal del paciente debe monitorearse con atención.

Coadministración con fluconazol: Cuando el parecoxib se coadministra con fluconazol, debe suministrarse la dosis recomendada más baja de parecoxib.

Pacientes pediátricos*:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 18 años.

4.3. Contraindicaciones

El parecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al parecoxib o a cualquier otro componente del producto.

- Pacientes en los que se han presentado reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas.

- Pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos otros inhibidores específicos COX-2.

- El parecoxib está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio que resulta inmediatamente después de una cirugía de derivación (bypass) aortocoronaria con injerto (CABG, por sus siglas en inglés) y no debe usarse en este entorno.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Administración por otra vía que no sea la intravenosa o la intramuscular

Las vías de administración que no sean el intravenoso o el intramuscular (por ejemplo, intraarticular, intratecal) no se han estudiado y no deben usarse.

Efectos cardiovasculares

Los inhibidores de COX-2, entre los cuales se incluye el parecoxib, se han asociado con un riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares y trombóticos cuando se toman a largo plazo. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo CV pueden correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de base incrementada. No se ha determinado la magnitud exacta del riesgo que se relaciona con una dosis única, ni la duración exacta del tratamiento que se relaciona con el riesgo incrementado.

Dos estudios separados sobre la cirugía de derivación (bypass) aortocoronaria con injerto (CABG) demostraron que los pacientes que recibían parecoxib durante un mínimo de 3 días, seguido por valdecoxib oral (el metabolito activo de parecoxib) durante un período de 7 a 14 días, habían aumentado la incidencia de casos cardiovasculares/tromboembólicos (por ejemplo, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular) comparados con los que recibían placebo (ver sección 5.1 *Propiedades farmacodinámicas*). Por lo tanto, parecoxib está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio que resulta inmediatamente después de la cirugía de CABG.

Efectos gastrointestinales (GI)

Han ocurrido casos de perforaciones gastrointestinales (GI) superiores, úlceras o sangrados en los pacientes tratados con parecoxib. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los pacientes de edad avanzada, los pacientes con enfermedades cardiovasculares, o los pacientes con antecedentes o con enfermedad GI activa, tal como úlceras, sangrado o afecciones inflamatorias; o los que consumen aspirina de manera simultánea. La clase de los AINEs también se asocia con un aumento de las complicaciones GI cuando se coadministra con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros medicamentos antiplaquetarios, otros AINEs o pacientes que ingieren alcohol, sin embargo, actualmente no hay datos clínicos específicos de parecoxib.

Efectos cutáneos

El valdecoxib, la fracción activa del parecoxib, contiene una fracción de sulfonamida, y los pacientes con antecedentes conocidos de alergia a sulfonamidas pueden tener mayor riesgo de reacciones cutáneas. Los pacientes sin antecedentes de alergias a sulfonamidas también pueden tener un riesgo de reacciones cutáneas graves.

Se han informado reacciones cutáneas graves, incluidos el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, durante la vigilancia posterior a la comercialización en los pacientes que

recibieron parecoxib. Además del eritema multiforme y del síndrome de Stevens-Johnson, se informó necrólisis epidérmica tóxica en la vigilancia posterior a la comercialización en los pacientes que recibieron valdecoxib. Se informaron casos mortales ocasionados por el síndrome de Stevens-Johnson y por la necrólisis epidérmica tóxica con valdecoxib y esta posibilidad no se puede descartar para parecoxib. Algunos AINEs e inhibidores selectivos de COX-2 se han asociado con un riesgo aumentado de erupción ampollosa generalizada fija medicamentosa (GBFDE, por sus siglas en inglés). La reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés) puede ocurrir con la exposición a parecoxib según otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Al parecer, los pacientes corren un riesgo mayor de presentar estos eventos en la etapa temprana del tratamiento; en la mayoría de los casos, el inicio del evento ocurre dentro de las primeras dos semanas del tratamiento. Parecoxib debe interrumpirse ante la primera aparición de erupción en la piel, lesiones en la mucosa u otro signo de hipersensibilidad. Se han informado reacciones cutáneas graves con otros inhibidores de COX-2 durante la experiencia posterior a la comercialización. Al parecer, la tasa informada de estos casos es mayor para el valdecoxib, comparado con otros agentes de COX-2.

Reacciones anafilactoides

Se informaron reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas y angioedema) en la experiencia posterior a la comercialización con valdecoxib y parecoxib (ver sección 4.8 *Efectos indeseables, Vigilancia posterior a la comercialización*). Estas reacciones ocurrieron en los pacientes con y sin antecedentes de reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas (ver sección 4.3 *Contraindicaciones*)**.**

Hipotensión grave

Se han informado casos de hipotensión grave inmediatamente después de la administración de parecoxib en la experiencia posterior a la comercialización con este medicamento. Algunos de estos casos ocurrieron sin otros signos de anafilaxis. El médico debe estar preparado para tratar la hipotensión grave.

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado. Los anticoagulantes orales incluyen los del tipo warfarina/cumarina y nuevos anticoagulantes orales (p. ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán).

La coadministración de parecoxib con warfarina ocasionó un pequeño aumento en el ABC de warfarina, y también en el tiempo de protrombina (medido por la Razón Internacional Normalizada [INR, por sus siglas en inglés]). Mientras que los valores medios de la INR solo aumentaron levemente con la coadministración de parecoxib, aumentó la variabilidad cotidiana en los valores de INR individual. Debe monitorearse la actividad anticoagulante, particularmente durante los primeros días después de iniciar con parecoxib, en los pacientes que reciben warfarina o agentes similares, ya que estos pacientes pueden presentar un riesgo aumentado de complicaciones de sangrado.

Hipertensión

Como con todos los AINEs, el parecoxib puede originar el inicio de una hipertensión nueva o puede empeorar la hipertensión preexistente; en cualquiera de estos casos se puede contribuir a una incidencia aumentada de casos cardiovasculares. Los AINEs, incluido el parecoxib, se

deben usar con extrema precaución en pacientes con hipertensión. Debe controlarse estrechamente la presión arterial durante el inicio y durante el transcurso del tratamiento con parecoxib.

Retención de líquido y edema

Como con otros medicamentos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandina, se observó retención de líquido y edema en algunos pacientes que se trataron con parecoxib. Por lo tanto, el parecoxib debe usarse con precaución en los pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras afecciones que predisponen para, o son empeoradas por, la retención de líquido, incluyendo aquellos con tratamiento diurético o, de lo contrario, con riesgo de hipovolemia.

Efectos renales

Se informó insuficiencia renal aguda en la vigilancia posterior a la comercialización, en los pacientes que recibieron parecoxib (ver sección 4.8 *Efectos indeseables*). La función renal debe controlarse con atención en los pacientes con enfermedades renales avanzadas y a los cuales se les administra parecoxib (ver sección 4.2 *Posología y método de administración*).

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento en los pacientes con deshidratación. En primer lugar, se aconseja rehidratar a los pacientes y luego comenzar el tratamiento con parecoxib.

Efectos hepáticos

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) no han sido estudiados. No se recomienda el uso de parecoxib en pacientes con insuficiencia hepática grave. Parecoxib debe usarse con precaución cuando se trata a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), y debe iniciarse con la dosis más baja recomendada (ver sección 4.2 *Posología y método de administración*).

El paciente con síntomas y/o signos de disfunción hepática, o en el cual se probó una función anormal del hígado, debe controlarse cuidadosamente para detectar evidencia de desarrollo de una reacción hepática más grave, mientras esté en tratamiento con parecoxib.

General

Al reducir la inflamación, el parecoxib puede disminuir la utilidad de los signos de diagnóstico para detectar las infecciones, como la fiebre. Debe evitarse el uso concomitante de parecoxib con otros AINEs no específicos.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

General

Se realizaron estudios de reacciones medicamentosas ya sea con parecoxib o con la fracción activa (valdecoxib).

En humanos, el parecoxib sufre de metabolismo hepático extensivo que incluye las isoenzimas P450 3A4 y 2C9 y las vías no dependientes de P450 (p.ej., glucuronidación). La administración concomitante de parecoxib con inhibidores conocidos de CYP 3A4 y de 2C9 puede producir un ABC aumentada de parecoxib.

Específicas del medicamento

Interacción de parecoxib con warfarina o agentes similares: Ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de uso*.

Fluconazol y ketoconazol: La coadministración de fluconazol, un inhibidor de CYP2C9 y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, mejoró el ABC de valdecoxib en un 62% y 38%, respectivamente. Cuando parecoxib se coadministra con fluconazol, debe suministrarse la dosis recomendada más baja de parecoxib. No se precisa ajustar la dosis cuando parecoxib se coadministra con ketoconazol (ver sección 4.2 *Posología y método de administración*).

Antihipertensivos incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos: La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos. Se debe tener en cuenta esta interacción en pacientes que reciben parecoxib de manera simultánea con los inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos.

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos aquellos en tratamiento de diuréticos), o con compromiso de función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2, con inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo la falla renal aguda. Estos efectos usualmente son reversibles.

Por lo tanto, la administración simultánea de estos medicamentos debería hacerse con cuidado. Los pacientes deberían estar adecuadamente hidratados y se debería evaluar la necesidad de monitorear la función renal al inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Diuréticos: Estudios clínicos demostraron que los AINEs, en algunos pacientes, pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazidas mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal.

Ciclosporina: Dado su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs pueden aumentar el riesgo de sufrir nefrotoxicidad con la ciclosporina.

Metotrexato: Se realizó un estudio de interacción farmacocinética con valdecoxib y metotrexato, y no se evidenció interacción alguna que acarreara interacciones de importancia clínica. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre metotrexato de forma concomitante con AINEs, ya que la administración de estos puede provocar un aumento en los niveles plasmáticos del metotrexato.

Litio: El valdecoxib produjo disminuciones significativas en la depuración sérica de litio (25%) y la depuración renal (30%) lo que resultó en un ABC sérica 34% mayor, comparada con el litio solo. Las concentraciones séricas de litio deben controlarse estrechamente al iniciar o al cambiar el tratamiento con parecoxib en los pacientes que reciben litio.

Otros: Se realizaron estudios de interacción entre parecoxib y midazolam IV u oral, heparina, propofol, fentanilo y alfentanilo. También se realizaron estudios de interacción entre valdecoxib y glibenclamida (gliburida), anticonceptivos orales (etiniestradiol/noretindrona),

fenitoína, omeprazol y diazepam**.** No se observaron interacciones clínicamente importantes en estos estudios.

El parecoxib puede coadministrarse con analgésicos opioides. En estudios clínicos, la necesidad diaria del uso de opioides según fuera necesario (PRN: "pro re nata") se redujo significativamente cuando se coadministraron con parecoxib.

No se realizaron estudios de interacción formales con parecoxib y agentes anestésicos de inhalación, como óxido nitroso e isoflurano; sin embargo, no se observó evidencia de interacción medicamentosa en estudios clínicos.

El parecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina de dosis baja. Debido a la falta de efectos plaquetarios, parecoxib no reemplaza a la aspirina en el tratamiento profiláctico de enfermedades cardiovasculares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción, el uso de AINEs podría retrasar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento por infertilidad, se debe considerar la suspensión de los AINEs, incluido parecoxib.

Embarazo

No se realizaron estudios en mujeres embarazadas.

El parecoxib debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo posible al feto.

Como con otros medicamentos conocidos por inhibir la síntesis de prostaglandina, el uso de parecoxib durante el tercer trimestre del embarazo debe evitarse, ya que puede ocasionar inercia uterina y cierre prematuro del ductus arteriosus (ducto arterial).

La inhibición de la síntesis de la prostaglandina podría tener un efecto negativo sobre el embarazo. Los datos obtenidos en estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo luego del uso de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina en las primeras etapas del embarazo. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina puede tener como resultado mayores pérdidas previas y posteriores a la implantación (ver sección 5.3 *Información de seguridad preclínica*).

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles una vez que se suspende. Las mujeres embarazadas tratadas con parecoxib deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Lactancia

La administración de una dosis única de parecoxib a mujeres en período de lactancia resultó en la transferencia de una cantidad relativamente pequeña de parecoxib y su metabolito activo en la leche materna, y esto resultó en una dosis relativamente baja para el lactante (menos del 1% de la dosis maternal ajustada por peso). Debido a la probabilidad de efectos indeseables originadas por parecoxib en los lactantes, deberá decidirse si se discontinuará la lactancia o el tratamiento con el medicamento, considerando la importancia del fármaco para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas

El efecto del parecoxib sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas no se ha evaluado.

4.8. Efectos indeseables

Estudios clínicos
Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron parecoxib (N = 5.402) en 28 estudios clínicos controlados con placebo.

Casos que ocurren ≥ 10%
Trastornos gastrointestinales: náusea

Casos que ocurren entre ≥ 1% y < 10%
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómitos
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema periférico
Infecciones e infestaciones: osteítis alveolar (alvéolo seco)
Trastornos del sistema nervioso: mareos
Trastornos psiquiátricos: insomnio
Trastornos renales y urinarios: oliguria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: aumento de la sudoración, prurito
Trastornos vasculares: hipotensión

Casos que ocurren entre ≥ 0,5% y < 1%
Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, flatulencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda
Trastornos cardíacos: bradicardia
Infecciones e infestaciones: faringitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción
Trastornos vasculares: hipertensión

Casos que ocurren < 0,5%
Trastornos cardíacos: infarto del miocardio
Trastornos del oído y el laberinto: dolor de oídos
Trastornos gastrointestinales: esofagitis, reflujo gastroesofágico, borborigmos reducidos (hipoactivos), pancreatitis, hinchazón perioral
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor en la zona de la inyección, reacción en la zona de la inyección, astenia
Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafilactoide

Pruebas complementarias: BUN aumentado, creatina fosfoquinasa aumentada, creatinina aumentada, LDH aumentada
Lesiones, intoxicación y complicaciones en el procedimiento: complicaciones cutáneas postoperatorias
Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia, hiperglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia
Trastornos del sistema nervioso: trastorno cerebrovascular
Trastornos psiquiátricos: agitación
Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: embolia pulmonar
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: equimosis, urticaria
Trastornos vasculares: hipertensión agravada, hipotensión postural

Después de la cirugía de derivación (bypass) aortocoronaria con injerto, los pacientes a los que se les administró parecoxib corren un alto riesgo de sufrir eventos adversos, como los eventos tromboembólicos cardiovasculares (por ejemplo, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular), infecciones quirúrgicas profundas o complicaciones en la cicatrización de heridas en la zona esternal.

Vigilancia posterior a la comercialización

En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado los siguientes casos raros de eventos adversos graves en relación con el uso de parecoxib: colapso circulatorio, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson**,** insuficiencia renal y reacciones de hipersensibilidad, incluidos anafilaxis y angioedema (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En la experiencia posterior a la comercialización, además de la grave reacción adversa cutánea eritema multiforme y del síndrome de Stevens-Johnson, se informó necrólisis epidérmica tóxica en relación con el uso de valdecoxib, y no se puede descartar para el parecoxib.

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica de sobredosis es limitada. Las dosis únicas IV de hasta 200 mg de parecoxib han sido administradas a sujetos saludables sin efectos adversos clínicamente significativos. Las dosis de parecoxib de 50 mg IV dos veces al día (100 mg/día) durante 7 días no dieron como resultado ningún signo de toxicidad.

En el caso de que se sospeche que existe una sobredosis aguda, se debe brindar atención médica de soporte y sintomática. No hay antídotos específicos. Es poco probable que la diálisis sea un método eficiente de eliminación del medicamento, debido a la alta unión proteínica de éste.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El parecoxib es un profármaco de valdecoxib. El valdecoxib es un AINE que exhibe propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en los modelos animales. Se cree que el mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina, principalmente mediante la inhibición de la COX-2. En las concentraciones plasmáticas terapéuticas en los humanos, el valdecoxib no inhibe la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

Estudios clínicos

El parecoxib se ha estudiado en una amplia gama de cirugías mayores y menores. La eficacia del parecoxib se estableció en los estudios del dolor originado por las cirugías dentales, ginecológicas (histerectomía), ortopédicas (reemplazo de rodilla y cadera) y de bypass arterial coronario con injerto (ver sección 4.3 *Contraindicaciones*). El primer efecto analgésico perceptible ocurrió entre los 7 a 13 minutos, con analgesia clínicamente significativa y demostrada entre los 23 a 39 minutos y un efecto máximo dentro de las 2 horas posteriores a la administración de dosis únicas de 40 mg IV o intramuscular de parecoxib. La magnitud del efecto analgésico de la dosis de 40 mg se puede comparar con la del ketorolaco 60 mg intramuscular o ketorolaco 30 mg IV. Después de una dosis única, la duración del analgésico dependió de la dosis y del dolor clínico del modelo, y varió de 6 a más de 12 horas.

Uso por más de 3 días

La mayoría de los ensayos fueron diseñados para la dosificación de hasta 3 días. Los datos de 3 de 28 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, donde los protocolos permitieron el tratamiento con parecoxib durante > 3 días, se agruparon y analizaron, 358 pacientes que recibieron parecoxib durante > 3 días y 318 pacientes que recibieron placebo durante > 3 días. Ambos grupos tenían una demografía similar. La duración media (DE) del tratamiento fue de 4,1 (0,4) días para parecoxib y 4,2 (0,5) días para placebo, el rango fue de 4 a 7 días para parecoxib y de 4 a 9 días para placebo. La aparición de eventos adversos en pacientes que recibieron parecoxib durante 4 a 7 días (mediana de duración de 4 días) fue baja después del día 3 de tratamiento y similar a placebo.

Efectos que permiten la reducción de las dosis de opioides

El parecoxib, en dosis recomendadas, redujo significativamente el consumo de opioides y los efectos adversos relacionados con ellos, que fueron informados por los pacientes (fatiga, somnolencia, confusión, incapacidad de concentración, mareos, náuseas, estreñimiento, dificultad para orinar, picazón, arcadas/vómitos), mientras que proporcionó un mejor alivio del dolor en comparación con los opioides solos. En un estudio quirúrgico general y ortopédico, controlado por placebo (n = 1.050), los pacientes recibieron parecoxib en una dosis parenteral inicial de 40 mg IV seguida de 20 mg dos veces al día durante un mínimo de 72 horas, además de recibir los cuidados estándar, incluidos los opioides complementarios controlados por el paciente (sulfato de morfina IV). La reducción en el uso del opioide con el tratamiento con parecoxib en los Días 2 y 3 fue de 7,2 mg y de 2,8 mg (37% y 28% respectivamente). Esta reducción en el uso del opioide estuvo acompañada de reducciones significativas en los malestares sintomáticos por opioide, que fueron informados por los pacientes; también estuvo

acompañada de un mejor alivio del dolor, comparado con los opioides solos. Estudios adicionales en otras instalaciones quirúrgicas proporcionaron observaciones similares.

Plaquetas

En ensayos clínicos que estudiaban a sujetos adultos jóvenes (entre 18 y 55 años) y de edad avanzada (entre 65 y 83 años), las dosis únicas y múltiples de parecoxib 20 mg y 40 mg, suministradas por hasta 7 días dos veces por día, no tuvieron efecto en la agregación de plaquetas o en el tiempo de sangrado. En comparación, el ketorolaco de 15 mg y 30 mg en dosis únicas, o después de un tratamiento de 5 días, redujo significativamente la agregación de plaquetas y aumentó el tiempo de sangrado. El parecoxib (40 mg dos veces al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la inhibición mediada por la aspirina de la función plaquetaria, y no modificó los efectos farmacodinámicos de la heparina en el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, por sus siglas en inglés) o en las plaquetas, comparado con el placebo.

Estudios gastrointestinales

En los estudios a corto plazo (7 días), la incidencia de las úlceras gastroduodenales observadas por endoscopio o de las erosiones en sujetos saludables jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años) a los cuales se les administró parecoxib (5% al 21%), si bien en mayor medida que el placebo (5% al 12%), fue significativamente menor en cuanto a las estadísticas que la incidencia observada con los AINEs (66% al 90%).

Estudios de seguridad postoperatoria a la CABG

Además de los eventos adversos de rutina informados, se examinaron categorías de casos preespecificados, adjudicados por un comité de expertos independiente, en dos estudios de seguridad controlados por placebo, en los cuales los pacientes recibieron parecoxib sódico durante al menos 3 días y luego se los cambió a valdecoxib oral por una duración total de 10 a 14 días. Todos los pacientes recibieron analgésicos de cuidado estándar durante el tratamiento.

Los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas antes de la aleatorización y en los dos estudios de la cirugía de derivación (bypass) aortocoronaria con injerto (CABG, por sus siglas en inglés).

El primer estudio de la cirugía CABG evaluó a los pacientes tratados con parecoxib sódico IV 40 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido de un tratamiento con valdecoxib 40 mg dos veces al día (parecoxib sódico/grupo del valdecoxib) (n = 311) o placebo/placebo (n = 151) en un estudio de 14 días, doble ciego y controlado con placebo. Se evaluaron nueve categorías de eventos adversos preespecificados (eventos tromboembólicos cardiovasculares, pericarditis, nuevo comienzo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción/insuficiencia renal, complicaciones de úlcera GI superior, sangrados graves no GI, infecciones, complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Hubo una incidencia significativamente mayor ($p < 0,05$) de eventos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto del miocardio, isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) detectada en el grupo de tratamiento con parecoxib/valdecoxib, comparada con el grupo de tratamiento placebo/placebo para período de dosis IV (2,2% y 0,0%, respectivamente) y con todo el período del estudio (4,8% y 1,3%, respectivamente). Las complicaciones por heridas quirúrgicas (que se relacionaban mayormente con la herida en la zona esternal) se observaron bajo una tasa incrementada con el tratamiento con parecoxib/valdecoxib.

En el segundo estudio de la cirugía CABG, se evaluaron cuatro categorías de eventos preespecificados (cardiovasculares/tromboembólicos; disfunción/insuficiencia renal; úlcera GI superior/sangrado; complicación por herida quirúrgica). Los pacientes fueron aleatorizados dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía CABG a: dosis inicial de parecoxib de 40 mg IV, luego 20 mg IV cada 12 horas durante un mínimo de 3 días, seguidos de valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas) (n = 544) durante los 10 días restantes del período del tratamiento; placebo IV seguido de valdecoxib PO (n = 544); o placebo IV seguido del placebo PO (n = 548). Se detectó una incidencia significativamente mayor (p = 0,033) de casos en la categoría cardiovascular/tromboembólica en el grupo de tratamiento parecoxib/valdecoxib (2%), comparada con el grupo de tratamiento placebo/placebo (0,5%). El tratamiento con placebo/valdecoxib también se relacionó con una incidencia superior de los eventos CV tromboembólicos versus el tratamiento con placebo, pero esta diferencia no alcanzó importancia estadística. Tres de los seis eventos cardiovasculares tromboembólicos en el grupo de tratamiento placebo/valdecoxib ocurrieron durante el período de tratamiento con el placebo; estos pacientes no recibieron valdecoxib. Los eventos preespecificados que ocurrieron con la mayor incidencia en los tres grupos de tratamiento se incluyeron en la categoría complicaciones por heridas quirúrgicas, entre las cuales se incluían las infecciones quirúrgicas profundas y los eventos de cicatrización de heridas en la zona esternal.

No hubo diferencias significativas entre los tratamientos activos y el placebo para ninguna de las otras categorías de eventos preespecificados (disfunción/insuficiencia renal, complicaciones de úlcera GI superior o complicaciones por heridas quirúrgicas).

El parecoxib no se ha estudiado en los procedimientos de revascularización cardiovascular que no fueran los de la CABG.

En el análisis de 17 ensayos controlados de cirugía mayor no cardíaca, donde se trató a la mayoría de los pacientes durante 2 días, los pacientes que recibieron parecoxib no experimentaron un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares, comparado con el placebo. Esto incluyó a los pacientes que no presentaban factores de riesgo cardiovascular, y en los que presentaban uno o dos de dichos factores. Este análisis tiene aproximadamente un 77% de poder para detectar una duplicación de la tasa de antecedentes de los eventos adversos cardiovasculares en los pacientes tratados con parecoxib.

Cirugía general

En un extenso ensayo (N = 1.050) de cirugía mayor general/ortopédica, los pacientes recibieron una dosis inicial de parecoxib 40 mg IV, luego 20 mg IV cada 12 horas durante un mínimo de 3 días, seguido de valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas (n = 525) durante los 10 días restantes del período del tratamiento o placebo IV seguido por placebo PO (n = 525). En general, no hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad, que incluyó las cuatro categorías de eventos preespecificados descritos anteriormente durante el segundo estudio de la cirugía CABG, para parecoxib sódico/valdecoxib, comparado con el tratamiento con placebo en estos pacientes después de la cirugía.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Una vez que se inyecta vía IV o intramuscular, el parecoxib se convierte rápidamente en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, por la hidrólisis enzimática del hígado.

Absorción

La exposición de valdecoxib después de dosis únicas de parecoxib, como se midió tanto en el área debajo de la concentración plasmática vs. la curva de tiempo (ABC) y la concentración máxima ($C_{máx}$), es lineal aproximadamente en el rango de dosis clínicas. La ABC y la $C_{máx}$ que resultan de una administración dos veces al día son lineales hasta 50 mg IV y 20 mg IM. Las concentraciones plasmáticas de estado estable de valdecoxib se alcanzaron dentro de los 4 días con una dosis de dos veces al día.

Después de dosis únicas de parecoxib sódico de 20 mg IV e IM, la $C_{máx}$ de valdecoxib se alcanza en 30 minutos y en 1 hora aproximadamente, respectivamente. La exposición a valdecoxib fue similar en cuanto a la ABC y a la $C_{máx}$ después de la administración IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar después de la administración IV o IM en cuanto al ABC. La $C_{máx}$ media de parecoxib después de la dosis IM fue inferior, comparada con la dosis en bolo IV, lo que se atribuye a una absorción extravascular más lenta después de la administración IM. Estas disminuciones no se consideraron clínicamente importantes, ya que la $C_{máx}$ de valdecoxib se compara después de la administración de parecoxib sódico IM e IV.

Distribución

El volumen de distribución de valdecoxib después de administrarse IV es de 55 litros aproximadamente. La unión de proteína plasmática es de aproximadamente el 98% sobre el rango de concentración logrado con la dosis más alta recomendada de 80 mg/día. Valdecoxib, no así parecoxib, se divide extensivamente en eritrocitos.

Metabolismo

El parecoxib se convierte rápida y casi completamente en valdecoxib y en ácido propiónico *in vivo* con una semivida plasmática de 22 minutos aproximadamente. La eliminación de valdecoxib involucra múltiples vías por metabolismo hepático extensivo, incluidos el citocromo P 450 (CYP) 3A4 y las isoenzimas CYP2C9 y la glucuronidación (cerca del 20%) de la fracción de sulfonamida. Se ha identificado un metabolito hidroxilado de valdecoxib (vía CYP) en el plasma humano que está activo como inhibidor de COX-2. Representa aproximadamente el 10% de la concentración de valdecoxib; debido a la baja concentración de este metabolito, no se espera que contribuya un efecto clínicamente significativo después de la administración de las dosis terapéuticas de parecoxib sódico.

Eliminación

El valdecoxib se elimina por el metabolismo hepático con menos del 5% de valdecoxib sin cambiar, recuperado en la orina. No se detectó parecoxib inalterado en la orina y solo cantidades de rastros en las heces. Cerca del 70% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos inactivos. La depuración plasmática (CL_p) para valdecoxib es de 6 L/h aproximadamente. Después de las dosis de parecoxib sódico IV e IM, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de valdecoxib es de unas 8 horas.

5.3. Información de seguridad preclínica

No se observó teratogénesis en los estudios realizados en ratas y conejos. Los estudios en las ratas con dosis tóxicas para la madre, y los estudios en conejos con dosis máxima sujeta a

evaluación no indicaron efectos embriotóxicos, aparte de pérdida posterior a la implantación, que se observó con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina.

Parecoxib y su metabolito activo se excretan en la leche de las ratas en período de lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato dibásico de sodio anhidro, ácido fosfórico 1 M o 10% p/v, hidróxido de sodio 4% p/v, nitrógeno, agua para la fabricación de inyectables.

Diluyente: Cloruro de Sodio 0,9%.

6.2. Incompatibilidades

Después de la reconstitución con un diluyente aceptable, parecoxib sódico puede inyectarse en una línea IV que suministra inyecciones de cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%, lactato de Ringer o dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,45%. No se recomienda la inyección en una línea que suministra dextrosa al 5% en el lactato de Ringer u otro líquido IV que no se menciona aquí**,** ya que esto puede ocasionar la precipitación de la solución.

Parecoxib sódico no debe mezclarse en inyección con otro medicamento.

No inyecte parecoxib en una línea IV que suministra cualquier otro medicamento. La línea IV debe limpiarse adecuadamente antes y después de la inyección de parecoxib con una solución de compatibilidad conocida (ver sección 6.6 *Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos*).

6.3. Vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación Comercial:

Caja x 1 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 1 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto
Caja x 2 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 2 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto
Caja x 5 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 5 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto
Caja x 10 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 10 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto
Caja x 100 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 100 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto

Muestra Médica:

Caja x 1 Frasco Ampolla vidrio 40 mg x 1 ampolla 2 mL Diluyente + Inserto

6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos

Parecoxib sódico para inyección es un polvo liofilizado sin conservantes. Parecoxib sódico debe prepararse con 2 mL (vial de 40 mg) de inyección de cloruro de sodio (0,9%).

Alternativamente, parecoxib sódico puede prepararse con inyección bacteriostática 0,9% de cloruro de sodio, inyección de dextrosa 5% o dextrosa 5% y 0,45% inyección de cloruro de sodio.

No se recomiendan para la reconstitución el uso de inyección de lactato de Ringer, o dextrosa al 5% en la inyección del lactato de Ringer, ya que provocarán que el medicamento se precipite desde la solución. Tampoco se recomienda para la reconstitución el uso de agua para la inyección de parecoxib sódico, ya que la solución resultante no es isotónica.

No refrigere o congele el producto preparado.

Dynastat Polvo Liofilizado Fabricado por: Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, Estados Unidos.

Diluyente Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Puurs-Sint-Amands, Bélgica.

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía Ltda, Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv20.0_21Mar2024_v2