DYNASTAT® 40 mg
(Parecoxib)
Polvo para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

DYNASTAT® 40 mg polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de DYNASTAT® contiene 42,36 mg de parecoxib sódico equivalente a 40 mg de parecoxib. Tras la reconstitución, la concentración de parecoxib es de 20 mg/mL. Cada 2 mL de polvo reconstituido contiene 40 mg de parecoxib.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis.

Cuando se reconstituye en una solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%), DYNASTAT® contiene aproximadamente 0,44 mmol de sodio por vial.

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular o intravenosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio en adultos.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver las secciones 5.3 y 5.4).

5.2 Posología y método de administración

Posología
La dosis recomendada es de 40 mg administrada por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM), seguida por otra dosis de 20 mg ó 40 mg cada 6-12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg/día.

Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, debe emplearse durante el menor tiempo posible y la dosis mínima eficaz diaria. Hay una experiencia clínica limitada con DYNASTAT® en tratamientos superiores a tres días (ver sección 6.1).

Uso concomitante con analgésicos opioides
Los analgésicos opioides se pueden usar simultáneamente con parecoxib, de acuerdo con las pautas descritas en el párrafo anterior. El parecoxib se administró a intervalos de tiempo fijos en todas las evaluaciones clínicas, mientras que los opioides se administraron en base a las necesidades.

Personas de edad avanzada
Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥65 años). Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con un peso corporal inferior a 50 kg, se debe iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual recomendada de DYNASTAT® y reducir la dosis diaria máxima a 40 mg (ver sección 6.2).

Insuficiencia hepática
No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥10 en la escala Child-Pugh), por tanto, su uso en estos pacientes está contraindicado (ver secciones 5.3 y 6.2). Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la escala Child-Pugh). Se debe introducir DYNASTAT® con precaución y a la mitad de la dosis habitual recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), reduciendo la dosis diaria máxima a 40 mg.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) o en pacientes que puedan estar predispuestos a una retención de líquidos, el tratamiento con parecoxib se debe iniciar con la dosis mínima recomendada (20 mg) y la función renal del paciente debe vigilarse estrechamente (ver secciones 5.4 y 6.2). Basándose en la farmacocinética, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 mL/min).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de parecoxib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, no se recomienda el uso de parecoxib en estos pacientes.

Forma de administración
La inyección IV en bolo puede administrarse rápida y directamente en la vena o en una vía IV existente. La inyección IM debe administrarse lenta y profundamente en el músculo. Consulte las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración en la sección 7.6.

DYNASTAT® puede precipitar cuando se combina en solución con otros medicamentos y por tanto, DYNASTAT® no debe mezclarse con ningún otro medicamento, ni durante la reconstitución ni durante la inyección. En los pacientes en los que debe utilizarse la misma vía IV para inyectar otro medicamento, dicha vía debe lavarse adecuadamente antes y después de la administración de DYNASTAT®, con una solución de compatibilidad conocida.

Después de la reconstitución mediante disolventes adecuados, DYNASTAT® **únicamente** puede ser administrado en inyección IM o IV, o mediante vías IV que perfundan lo siguiente:

- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%);
- solución para perfusión de glucosa 50 mg/mL (5%);
- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 4,5 mg/mL (0,45%) y de glucosa 50 mg/mL (5%); o
- solución inyectable de Lactato de Ringer.

No se recomienda la inyección en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/mL (5%) en Lactato de Ringer solución inyectable u otras soluciones IV que no estén relacionadas anteriormente, ya que puede causar la precipitación de la solución.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 7.1.

Antecedentes de reacción alérgica medicamentosa grave previa de cualquier etiología, especialmente reacciones cutáneas tales como síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, o pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfamidas (ver secciones 5.4 y 5.8).

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI).

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores de la COX-2.

Tercer trimestre del embarazo y periodo de lactancia (ver secciones 5.6 y 6.3).

Insuficiencia hepática grave (albúmina sérica <25 g/L o puntuación ≥10 en la escala Child-Pugh).

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York, *NYHA*).

Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía de derivación (*bypass*) coronaria por injerto (CABG, por sus siglas en inglés) (ver secciones 5.8 y 6.1).

Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

DYNASTAT® ha sido estudiado en cirugía dental, ortopédica, ginecológica (principalmente histerectomía) y en cirugía de derivación (*bypass*) coronario. La experiencia en otros tipos de cirugía es limitada, por ejemplo, cirugía gastrointestinal o urológica (ver sección 6.1).

No se han estudiado otras vías de administración diferentes a la vía IV o IM (por ejemplo, intraarticular, intratecal) y por tanto no se deben utilizar.

Ante el posible aumento de las reacciones adversas cuando se administran dosis más altas de parecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, los pacientes tratados con parecoxib deben ser vigilados después de aumentar la dosis y, en el caso de que no se observe un aumento de la eficacia, conviene considerar otras opciones terapéuticas (ver sección 5.2). La experiencia clínica con DYNASTAT® en periodos superiores a los tres días es limitada (ver sección 6.1).

Si durante el tratamiento, los pacientes manifestaran un deterioro de cualquiera de la función de los órganos y sistemas descritos a continuación, se deben adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con parecoxib.

<u>Cardiovascular</u>
La administración prolongada de los inhibidores de la COX-2 se ha asociado con un aumento en el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares y trombóticas. No se han determinado con exactitud ni la magnitud del riesgo asociado a una dosis única, ni la duración exacta del tratamiento asociada al aumento en el riesgo.

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), sólo podrán ser tratados con parecoxib, después de una cuidadosa valoración (ver sección 6.1).

Se deberán adoptar las medidas adecuadas y se deberá considerar la interrupción del tratamiento con parecoxib si existen evidencias clínicas de deterioro en la condición de los síntomas clínicos específicos en estos pacientes. DYNASTAT® no ha sido estudiado en otros procedimientos de revascularización cardiovascular salvo en los procedimientos de derivación (*bypass*) de arteria coronaria por injerto (CABG, por sus siglas en inglés). Los estudios en otros tipos de cirugías, salvo en los procedimientos CABG, incluyeron sólo pacientes con Clases funcionales I-III de la Asociación Americana de Anestesiología (*ASA)*.

<u>Ácido acetilsalicílico y otros AINEs</u>
Los inhibidores de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen efectos antiplaquetarios. Por ello, no deberá suspenderse ningún tratamiento antiagregante (ver sección 6.1). Debe tenerse precaución al coadministrar DYNASTAT® junto con warfarina y otros anticoagulantes orales (ver sección 5.5). Debe evitarse el uso concomitante de parecoxib con otros AINEs diferentes del ácido

acetilsalicílico,

DYNASTAT® puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación (ver sección 6.1). En casos aislados se ha descrito un agravamiento de infecciones del tejido blando en conexión con el uso de AINEs y en estudios no clínicos con DYNASTAT® (ver sección 6.3). Debe tenerse precaución con respecto al control de la incisión quirúrigica, para detectar signos de infección en pacientes tratados con DYNASTAT®.

Gastrointestinal
Se han dado casos de complicaciones del sistema gastrointestinal (GI) superior (perforaciones, úlceras o hemorragias [PUH]), algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con parecoxib. Se recomienda precaución en el caso de pacientes con elevado riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINEs, pacientes de edad avanzada, o pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia gastrointestinal, o pacientes que estén recibiendo ácido acetilsalicílico de forma concomitante. El grupo de los AINEs también se asocia con un aumento de las complicaciones GI cuando se administra de forma concomitante con glucocorticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros medicamentos antiplaquetarios, otros AINEs o a pacientes que ingieren alcohol. La administración conjunta de parecoxib con ácido acetilsalicílico (incluso en pequeñas dosis) incrementa adicionalmente el riesgo de efectos adversos digestivos (ulceración u otras complicaciones gastrointestinales).

Reacciones cutáneas
Durante el periodo poscomercialización en pacientes tratados con parecoxib, se han notificado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas con resultado de muerte), que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson. Adicionalmente, durante el período poscomercialización en pacientes tratados con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib), se han notificado reacciones mortales de necrólisis epidérmica tóxica, que no pueden descartarse para parecoxib (ver sección 5.8). Algunos AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un mayor riesgo de eritema pigmentado fijo ampolloso medicamentoso generalizado (GBFDE, por sus siglas en inglés). Puede aparecer síndrome DRESS con la exposición a parecoxib teniendo en cuenta otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

Los médicos deben adoptar las medidas adecuadas para realizar un seguimiento de las reacciones cutáneas graves durante el tratamiento, p.ej.: consultas adicionales al paciente. Se debe instruir al paciente de que informe inmediatamente a su médico de cualquier trastorno cutáneo que se detecte.

Debe interrumpirse la administración de parecoxib a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se sabe que las reacciones alérgicas graves pueden ocurrir con los AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2, así como con otros medicamentos. No obstante, la tasa de notificación de reacciones cutáneas graves parece ser mayor con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib) en comparación con otros inhibidores selectivos de la COX-2. Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas pueden tener un riesgo mayor de sufrir reacciones cutáneas (ver sección 5.3). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

Hipersensibilidad
Durante el periodo de comercialización con valdecoxib y parecoxib, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema) (ver sección 5.8). Algunas de estas reacciones han aparecido en pacientes con antecedentes de reacciones de tipo alérgico a las sulfamidas (ver sección 5.3). Se debe interrumpir la administración de parecoxib al primer signo de hipersensibilidad.

Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de hipotensión grave al poco tiempo de la administración de parecoxib. Algunos de estos casos se han producido sin presentar otros signos de anafilaxia. El médico debe estar preparado para tratar la hipotensión grave.

Retención de líquidos, edema, renal
Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib. Por lo tanto, el parecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen comprometida la función cardíaca, edema preexistente, u otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con diuréticos o que por

otra parte presenten riesgo de hipovolemia. En caso de que haya evidencia clínica de deterioro del estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas oportunas incluyendo la interrupción de parecoxib.

Durante el periodo poscomercialización, se ha notificado insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con parecoxib (ver sección 5.8). Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos, debe tenerse precaución cuando se administre DYNASTAT® a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2) o hipertensión o en pacientes con la función cardíaca o hepática comprometida u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con DYNASTAT® en pacientes con deshidratación. En este caso, se aconseja rehidratar primero a los pacientes y comenzar después el tratamiento con DYNASTAT®.

Hipertensión
Como ocurre con todos los AINEs, el parecoxib puede dar lugar a la aparición de hipertensión o empeorar una hipertensión ya existente, cualquiera de las cuales puede contribuir al aumento en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. El parecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial al inicio del tratamiento con parecoxib y a lo largo del mismo. Si se produce un incremento significativo de la presión arterial, debe considerarse la utilización de un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática
DYNASTAT® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Uso con anticoagulantes orales
El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado. Entre los anticoagulantes orales se encuentran la warfarina/anticoagulantes cumarínicos y los nuevos anticoagulantes orales (p.ej., apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) (ver sección 5.5).

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas
El tratamiento anticoagulante debe ser monitorizado en los pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con DYNASTAT®, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (*International Normalised Ratio*) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con parecoxib o cuando se cambie la dosis de este (ver sección 5.4).

DYNASTAT® no tuvo efectos sobre la inhibición de la agregación plaquetaria o los tiempos de hemorragia mediados por el ácido acetilsalicílico. Los ensayos clínicos indican que DYNASTAT® puede administrarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤325 mg). En los estudios presentados, al igual que con otros AINEs, cuando se administra parecoxib concomitantemente con bajas dosis de ácido acetilsalicílico, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales en comparación con la utilización de parecoxib solo (ver sección 6.1).

La administración conjunta de parecoxib y heparina no afectó la farmacodinamia de la heparina (tiempo parcial de tromboplastina activada) cuando se comparó con la de la heparina sola.

La inhibición de las prostaglandinas por parte de los AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, puede reducir el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas de la angiotensina II, los bloqueantes β adrenérgicos y los diuréticos. Se debe tener en cuenta esta interacción en el caso de los pacientes que estén recibiendo parecoxib de forma concomitante con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, bloqueantes β adrenérgicos y diuréticos.

En pacientes de edad avanzada, con volumen reducido (incluidos aquellos bajo terapia diurética) o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluida una selección de inhibidores de la COX-2, con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de la angiotensina II, podría causar un deterioro más profundo de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son por lo general reversibles.

Por este motivo, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben hidratarse de manera adecuada y se debe valorar la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y, a partir de entonces, de forma periódica.

Se ha sugerido que la administración simultánea de AINEs y ciclosporina o tacrolimus incrementa el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus, debido a los efectos de los AINEs en las prostaglandinas renales. Cuando se administren simultáneamente parecoxib y cualquiera de estos medicamentos, debería monitorizarse la función renal.

DYNASTAT® puede ser administrado simultáneamente con analgésicos opioides. En los ensayos clínicos, las necesidades diarias de opioides se redujeron significativamente cuando se administraron conjuntamente con parecoxib.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética del parecoxib (o su metabolito activo valdecoxib)
El parecoxib se hidroliza rápidamente al metabolito activo valdecoxib. Los estudios en humanos demostraron que el metabolismo de valdecoxib se realiza predominantemente por la vía de las isoenzimas CYP3A4 y 2C9.

La exposición plasmática (ABC y $C_{máx}$) a valdecoxib se incrementó (62% y 19%, respectivamente) cuando se administró simultáneamente con fluconazol (un inhibidor predominantemente de CYP2C9), lo que indica que la dosis de parecoxib debe reducirse en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con fluconazol.

La exposición plasmática (ABC y $C_{máx}$) a valdecoxib se incrementó (38% y 24%, respectivamente) cuando se administró concomitantemente con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4), sin embargo, generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes que reciben ketoconazol.
El efecto de la inducción enzimática no ha sido estudiado. El metabolismo de valdecoxib puede aumentar cuando se administra junto con inductores enzimáticos tales como rifampicina, fenitoína, carbamazepina o dexametasona.

Efecto del parecoxib (o su metabolito activo valdecoxib) sobre la farmacocinética de otros medicamentos
El tratamiento con valdecoxib (40 mg dos veces al día durante 7 días) provocó un aumento tres veces superior en la concentración plasmática de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6). Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre DYNASTAT concomitantemente con medicamentos metabolizados predominantemente por CYP2D6 y con márgenes terapéuticos estrechos (por ejemplo, flecainida, propafenona, metoprolol).

La exposición plasmática de omeprazol (sustrato de CYP 2C19), 40 mg una vez al día, se incrementó en un 46% después de la administración de 40 mg de valdecoxib dos veces al día durante 7 días, mientras que la exposición plasmática a valdecoxib no resultó afectada. Estos resultados indican que, aunque valdecoxib no es metabolizado por CYP2C19, puede ser un inhibidor de esta isoenzima. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se administre DYNASTAT con medicamentos que sean sustratos de CYP2C19 (ej.: fenitoína, diazepam o imipramina).

En dos estudios de interacción farmacocinética en pacientes con artritis reumatoide que recibían semanalmente una dosis estable de metotrexato (5-20 mg/semana, como una dosis única oral o IM), valdecoxib administrado por vía oral (10 mg dos veces al día o 40 mg dos veces al día) tuvo un efecto pequeño o ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de metotrexato. Sin embargo, se recomienda tener precaución cuando se administra metotrexato en forma simultánea con AINEs, debido a que la administración de AINE puede provocar aumentos en los niveles plasmáticos de metotrexato. Debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administren conjuntamente parecoxib y metotrexato.

La administración concomitante de valdecoxib y litio produjo disminuciones significativas en el aclaramiento sérico (25%) y en el aclaramiento renal (30%) del litio con una exposición sérica un 34% más alta en comparación con la del litio solo. La concentración sérica del litio debe controlarse cuidadosamente cuando se inicie o se cambie el tratamiento con parecoxib en los pacientes que reciben litio.

La administración concomitante de valdecoxib con glibenclamida (sustrato del CYP3A4) no afectó ni a la farmacocinética (exposición) ni a la farmacodinamia (niveles de insulina y de glucosa en sangre) de la glibenclamida.

Anestésicos inyectables
La administración conjunta de 40 mg de parecoxib por vía IV con propofol (sustrato de CYP2C9) o midazolam (sustrato de CYP3A4) no afectó ni la farmacocinética (metabolismo y exposición) ni la farmacodinamia (efectos sobre el EEG, tests psicomotores y recuperación de la sedación) del propofol o del midazolam, administrados por vía IV. Adicionalmente, la administración conjunta de valdecoxib no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo hepático o intestinal mediado por CYP 3A4 de midazolam administrado por vía oral. La administración de 40 mg de parecoxib por vía IV, no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética del fentanilo o del alfentanilo (sustratos CYP3A4) administrados por vía IV.

Anestésicos por inhalación
No se han realizado estudios formales de interacción. En estudios de cirugía en los que se administró parecoxib en el preoperatorio, no se evidenció interacción farmacodinámica en los pacientes que recibieron parecoxib y los agentes anestésicos por inhalación, óxido nitroso e isoflurano (ver sección 6.1).

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Primer y segundo trimestre de la gestación
A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de DYNASTAT® puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar DYNASTAT® a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza DYNASTAT®, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a DYNASTAT® durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. DYNASTAT® debe interrumpirse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Tercer trimestre de la gestación
Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer.
Al feto:
- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal;

A la madre y el recién nacido, al final del embarazo:
- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, DYNASTAT® está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

No se dispone de datos suficientes del uso de parecoxib en mujeres embarazadas o durante el parto. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de la prostaglandina podría afectar negativamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento en el riesgo de pérdida del feto tras el uso de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina durante la primera etapa del embarazo. En los animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, incluido el parecoxib, produce un incremento en las pérdidas anteriores y posteriores a la implantación y en la mortalidad embrionaria y fetal (ver secciones 6.1 y 6.3). Durante el primero y el segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar DYNASTAT® salvo que sea claramente necesario.

Lactancia
La administración de una dosis única de parecoxib en mujeres lactantes tras una cesárea trae como consecuencia la transferencia de una cantidad relativamente pequeña de parecoxib y de su metabolito activo, valdecoxib, a la leche materna, que

a su vez provocó la transferencia de una dosis relativamente baja al lactante (aproximadamente de un 1% de la dosis materna correspondiente al peso). DYNASTAT® no debe ser administrado a mujeres lactantes (ver sección 5.3).

Fertilidad
Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, no se recomienda el uso de DYNASTAT® en mujeres que estén intentando concebir (ver secciones 5.3, 6.1 y 6.3).

Debido a su mecanismo de acción, el consumo de AINEs podría retrasar o impedir la ruptura de los folículos ováricos, lo cual ha sido asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que se están realizando estudios complementarios de infertilidad, se debe considerar la interrupción del tratamiento con AINEs, incluyendo DYNASTAT®.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareos, vértigo o somnolencia tras recibir DYNASTAT® deberían abstenerse de conducir o usar máquinas.

5.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
La reacción adversa más frecuente con DYNASTAT® son las náuseas. Las reacciones más graves se producen con poca frecuencia o rara vez, e incluyen eventos cardiovasculares tales como infarto del miocardio e hipotensión grave, así como eventos de hipersensibilidad tales como anafilaxia, angioedema y reacciones cutáneas graves. Posterior a la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria, los pacientes tratados con DYNASTAT® presentan un riesgo mayor de reacciones adversas tales como: eventos cardiovasculares/tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda; ver secciones 5.3 y 6.1), infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones en la cicatrización de heridas en el esternón.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas que se mencionan a continuación se notificaron en pacientes a los que se administró parecoxib (n=5402) en 28 ensayos clínicos controlados con placebo. Los informes de la experiencia poscomercialización se han detallado como "frecuencia no conocida" porque no se pueden estimar las respectivas frecuencias a partir de los datos disponibles. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se detallan utilizando la terminología MedDRA y se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Frecuencia de Reacción Adversa				
Muy frecuentes (≥1/10)	*Frecuentes (≥1/100 a <1/10)*	*Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)*	*Raras (≥1/10 000 a <1/1000)*	*Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones				
	Faringitis, osteítis alveolar (alveolo seco)	Drenaje seroso anormal de la herida esternal, infección de la herida		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Anemia posoperatoria	Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				
			Reacción anafilactoide	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
	Hipopotasemia	Hiperglucemia, anorexia		

Frecuencia de Reacción Adversa				
Muy frecuentes (≥1/10)	*Frecuentes (≥1/100 a <1/10)*	*Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)*	*Raras (≥1/10 000 a <1/1000)*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos psiquiátricos				
	Agitación, insomnio			
Trastornos del sistema nervioso				
	Hipoestesia, mareo	Trastorno cerebrovascular		
Trastornos del oído y del laberinto				
		Dolor de oídos		
Trastornos cardíacos				
		Infarto de miocardio, bradicardia		Colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia
Trastornos vasculares				
	Hipertensión, hipotensión	Hipertensión (agravamiento), hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Insuficiencia respiratoria	Embolia pulmonar		Disnea
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia	Ulceración gastroduodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, ruidos gastrointestinales anormales	Pancreatitis, esofagitis, edema de la boca (hinchazón perioral)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Prurito, hiperhidrosis	Equimosis, erupción, urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Dolor de espalda	Artralgia		
Trastornos renales y urinarios				
	Oliguria		Insuficiencia renal aguda	Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Edema periférico	Astenia, dolor en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección		Reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxis y angioedema
Investigaciones				
	Aumento de los niveles de creatinina en sangre	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre, GOT sérica aumentada, GPT		

Frecuencia de Reacción Adversa				
Muy frecuentes (≥1/10)	*Frecuentes (≥1/100 a <1/10)*	*Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)*	*Raras (≥1/10 000 a <1/1000)*	*Frecuencia no conocida*
		sérica aumentada, nitrógeno ureico elevado en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
		Complicación postintervención (piel)		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Durante el período poscomercialización se ha notificado necrólisis epidérmica tóxica asociada con el uso de valdecoxib, y no puede excluirse para parecoxib (ver sección 5.4). Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas raras y graves, asociadas con el uso de AINEs y no pueden excluirse para DYNASTAT®: broncoespasmo y hepatitis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma https://misa.agemed.gob.bo/externo.

5.9 Sobredosis

La notificación de sobredosis con parecoxib se ha asociado con reacciones adversas, las cuales han sido también descritas con parecoxib a dosis recomendadas.

En caso de sobredosis aguda, los pacientes deben ser tratados con medidas sintomáticas y de apoyo. No existen antídotos específicos. Parecoxib es un profármaco de valdecoxib. Valdecoxib no se elimina mediante hemodiálisis. La diuresis forzada o la alcalinización de la orina pueden no ser de utilidad debido a la elevada unión de valdecoxib a las proteínas plasmáticas.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos, Coxibs, Código ATC: M01AH04.

El parecoxib es un profármaco de valdecoxib. El valdecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 participa también en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterial, la regulación de la función renal, y determinadas funciones del sistema nervioso central (inducción de fiebre, percepción del dolor y función cognitiva). Posiblemente actúe también en la cicatrización de las úlceras. Se ha detectado la presencia de COX-2 en el tejido que rodea a las úlceras gástricas en el ser humano, pero no se ha establecido su importancia para la cicatrización de las mismas.

La diferencia de la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben a la COX-1 y los inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener relevancia clínica en pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano de las plaquetas. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

El parecoxib se ha utilizado en distintas cirugías mayores y menores. La eficacia de DYNASTAT® se estableció en estudios de dolor quirúrgico dental, ginecológico (histerectomía), ortopédico (sustitución de cadera y rodilla) y de cirugía de derivación (*bypass*) coronaria. El primer efecto analgésico perceptible se produjo a los 7-13 minutos, con analgesia significativa demostrada a los 23-39 minutos y un efecto máximo durante las dos horas siguientes a la administración IV o IM de dosis únicas de 40 mg de DYNASTAT®. La magnitud del efecto analgésico de la dosis de 40 mg fue comparable con la de ketorolaco 60 mg IM o con la de ketorolaco 30 mg IV. Después de una dosis única, la duración de la analgesia dependió de la dosis y del modelo clínico de dolor, y osciló de 6 a más de 12 horas.

Uso de parecoxib durante más de 3 días

La mayoría de los ensayos se diseñaron para administrar parecoxib durante un máximo de 3 días. Se agruparon y analizaron los datos de 3 ensayos aleatorizados controlados con placebo, donde los protocolos permitieron el tratamiento de parecoxib durante >3 días. En el análisis combinado de 676 pacientes, 318 recibieron placebo y 358 recibieron parecoxib. De los pacientes tratados con parecoxib, 317 pacientes recibieron parecoxib durante un máximo de 4 días y 32 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que únicamente 8 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y 1 paciente durante 7 o más días. De los pacientes tratados con placebo, 270 pacientes recibieron placebo durante un máximo de 4 días y 43 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que únicamente 3 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y 2 pacientes durante 7 o más días. Ambos grupos tenían unas características demográficas similares. La duración media (DE) del tratamiento fue de 4,1 (0,4) días para parecoxib y 4,2 (0,5) días para placebo, el intervalo fue de 4 a 7 días para parecoxib y de 4 a 9 días para placebo. La aparición de reacciones adversas en los 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 al placebo.

Efectos sobre el consumo de opioides

En un ensayo controlado con placebo en cirugía general y de traumatología (n=1050), los pacientes recibieron una dosis de inicio de 40 mg de DYNASTAT® por vía IV seguido de dosis de 20 mg dos veces al día durante un mínimo de 72 horas, además del cuidado estándar que incluía suplemento de opioides controlados por el paciente. La reducción en el consumo de opioides con DYNASTAT® en los días 2 y 3 fue de 7,2 mg y 2,8 mg (37% y 28% respectivamente). Esta reducción en el consumo de opioides estuvo acompañada por reducciones significativas de los síntomas molestos relacionados con los opioides notificados por los pacientes. También se demostró un alivio adicional del dolor, en comparación con el uso de opioides en monoterapia. Estudios adicionales en otros tipos de cirugía proporcionaron resultados similares. No hay datos que indiquen una reducción del conjunto de efectos adversos asociada al uso de parecoxib comparado con placebo, cuando se utiliza junto con opioides.

Estudios gastrointestinales

En estudios a corto plazo (7 días), la incidencia de úlceras o erosiones gastroduodenales observadas por endoscopia, en voluntarios jóvenes sanos y personas de edad avanzada (≥65 años) a los que se administró DYNASTAT® (5-21%), fue significativamente menor, aunque superior a la del placebo (5-12%), desde el punto de vista estadístico, que la observada con AINEs (66-90%).

Estudios de seguridad en cirugía de derivación (*bypass*) coronaria (CABG) durante el postoperatorio

De forma adicional a la notificación habitual de acontecimientos adversos, se examinaron otras categorías de acontecimientos predeterminados, adjudicadas por un comité de expertos independiente, en dos estudios de seguridad, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron parecoxib durante, por lo menos, 3 días y posteriormente continuaron con valdecoxib administrado por vía oral durante un período total de 10-14 días. Todos los pacientes recibieron medicación analgésica habitual durante el tratamiento.

Los pacientes recibieron dosis bajas de ácido acetilsalicílico antes de la aleatorización, así como a lo largo de los dos estudios de cirugía de CABG.

El primer estudio de cirugía de CABG fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, donde se evaluó a pacientes que recibieron 40 mg de parecoxib administrado por vía IV dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido de tratamiento oral con 40 mg de valdecoxib administrado dos veces al día (grupo de tratamiento parecoxib/valdecoxib) (n=311), o bien recibieron placebo/placebo (n=151), durante 14 días. Se evaluaron nueve categorías de acontecimientos adversos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares, pericarditis, nuevo episodio o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia/fallo renal, complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, hemorragias importantes no digestivas, infecciones, complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Se detectó una incidencia significativamente mayor ($p < 0,05$) de acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto de

miocardio, isquemia, ACV, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en el grupo de tratamiento parecoxib/valdecoxib en comparación con la de placebo/placebo durante el período de administración IV (2,2% y 0,0%, respectivamente), así como durante todo el estudio (4,8% y 1,3%, respectivamente). En la rama del estudio parecoxib/valdecoxib se observó un incremento de la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica (en la mayoría de los casos, la herida esternal).

En el segundo estudio de cirugía de CABG se evaluaron cuatro categorías de acontecimientos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, insuficiencia/fallo renal, úlceras/hemorragias del tracto digestivo superior, complicaciones de la herida quirúrgica). Los pacientes fueron aleatorizados dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía de CABG: dosis inicial de 40 mg de parecoxib sódico administrado por vía IV, seguida de 20 mg de parecoxib sódico IV cada 12 horas durante un período mínimo de 3 días, y que continuaba con el tratamiento por vía oral de 20 mg de valdecoxib cada 12 horas (n=544) hasta completar los 10 días del tratamiento; placebo administrado por vía IV, seguido de valdecoxib por vía oral (n=544); o placebo administrado por vía IV, seguido de placebo por vía oral (n=548). Se detectó una incidencia significativamente mayor (p=0,033) en la categoría de acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares en el grupo de tratamiento parecoxib/valdecoxib (2,0%) en comparación con el grupo de tratamiento placebo/placebo (0,5%). Asimismo, el grupo de tratamiento placebo/valdecoxib se asoció con una mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos CV en comparación con el grupo de tratamiento placebo, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística. Tres de los seis acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares detectados en la rama de tratamiento placebo/valdecoxib tuvieron lugar en el período de tratamiento con placebo; estos pacientes no recibieron valdecoxib. Los acontecimientos predefinidos que ocurrieron con mayor incidencia en los tres grupos de tratamiento fueron los incluidos en la categoría de complicaciones de la herida quirúrgica, incluyendo infecciones profundas de la herida quirúrgica y acontecimientos relacionados con la cicatrización de la herida esternal.

No hubo diferencias significativas entre los tratamientos activos y el placebo en cuanto a las demás categorías de acontecimientos predeterminados (insuficiencia/fallo renal, complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior o complicaciones de la herida quirúrgica).

Cirugía general
En un gran ensayo clínico en cirugía general/cirugía mayor ortopédica (n=1050), los pacientes recibieron una dosis inicial de 40 mg de parecoxib sódico administrado por vía IV, seguida de 20 mg de parecoxib sódico IV cada 12 horas durante un período mínimo de 3 días, y que continuaron con tratamiento oral de 20 mg de valdecoxib cada 12 horas (n=525) hasta completar los 10 días del tratamiento, o bien recibieron placebo por vía IV seguido de placebo por vía oral (n=525). No se observaron diferencias significativas en el perfil global de seguridad, incluyendo las mismas cuatro categorías de acontecimientos predefinidas en el segundo estudio de cirugía de CABG descrito anteriormente, en el periodo postoperatorio de los pacientes, independientemente de que recibieran parecoxib sódico/valdecoxib o placebo.

Estudios en plaquetas
En una serie de pequeños estudios de dosis múltiples en sujetos jóvenes y ancianos, dosis de Dynastat 20 mg ó 40 mg, dos veces al día, no tuvieron efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo. En individuos jóvenes, dosis de 40 mg de DYNASTAT® dos veces al día no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la inhibición de la función plaquetaria mediada por el ácido acetilsalicílico (ver sección 5.5).

6.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección IM o IV, el parecoxib se convierte rápidamente en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, por hidrólisis enzimática en el hígado.

Absorción
La exposición a valdecoxib tras la administración de dosis únicas de DYNASTAT®, medida mediante el área bajo la curva de la concentración plasmática frente a tiempo (ABC) y la concentración máxima ($C_{máx}$), es aproximadamente lineal en el intervalo de dosis clínicas. Los parámetros ABC y $C_{máx}$ tras dosis administradas dos veces al día son lineales con dosis de hasta 50 mg IV y 20 mg IM. Las concentraciones plasmáticas de valdecoxib en el estado estacionario se alcanzaron a los 4 días con la dosificación de dos veces al día.

Tras dosis únicas de 20 mg de parecoxib administradas por vía IV y IM, la $C_{máx}$ de valdecoxib se alcanzó en aproximadamente 30 minutos y 1 hora, respectivamente. La exposición a valdecoxib fue similar en términos de ABC y $C_{máx}$ tras las

administraciones IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar tras administraciones IV o IM en términos de ABC. La $C_{máx}$ promedio de parecoxib tras dosificación IM fue inferior en comparación con la dosificación por bolo IV, lo que se atribuye a una absorción extravascular más lenta tras la administración IM. Estas disminuciones no han sido consideradas clínicamente importantes dado que la $C_{máx}$ de valdecoxib es comparable tras las administraciones IM e IV de parecoxib.

Distribución
El volumen de distribución de valdecoxib tras su administración IV es aproximadamente de 55 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98% en el intervalo de concentraciones conseguidas con la dosis más alta recomendada, 80 mg/día. El valdecoxib, aunque no el parecoxib, se distribuye ampliamente en los eritrocitos.

Biotransformación
El parecoxib se convierte *in vivo* rápida y casi completamente en valdecoxib y ácido propiónico, con una vida media plasmática de aproximadamente 22 minutos. La eliminación de valdecoxib se realiza por extenso metabolismo hepático que involucra diferentes vías metabólicas, incluidas las isoenzimas (CYP) 3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 y la glucuronidación del resto de la sulfonamida (aproximadamente 20%). Se ha identificado en el plasma humano un metabolito hidroxilado de valdecoxib (vía la ruta CYP) que es activo como inhibidor de la COX-2. Representa aproximadamente un 10% de la concentración de valdecoxib; debido a esa baja concentración, no es de esperar que este metabolito contribuya significativamente al efecto clínico, tras la administración de dosis terapéuticas de parecoxib.

Eliminación
El valdecoxib se elimina por metabolismo hepático recuperándose menos del 5% de valdecoxib inalterado en la orina. No se detecta parecoxib inalterado en la orina, y sólo se detectan trazas en las heces. Alrededor del 70% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos inactivos. El aclaramiento plasmático (CL_p) de valdecoxib es de aproximadamente 6 L/h. Tras la administración IM o IV de parecoxib, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de valdecoxib es de alrededor de 8 horas.

Personas de edad avanzada
Se ha administrado DYNASTAT® a 335 sujetos de edad avanzada (65 a 96 años) en ensayos farmacocinéticos y terapéuticos. En individuos ancianos sanos se redujo el aclaramiento aparente oral de valdecoxib, dando lugar a una exposición plasmática de valdecoxib aproximadamente un 40% mayor que la de los individuos jóvenes sanos. Cuando se ajustó por peso corporal, la exposición plasmática de valdecoxib en el estado estacionario fue un 16% más alta en mujeres de edad avanzada que en los varones de dicha edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal a los que se les administró 20 mg de DYNASTAT® por vía IV, el parecoxib fue rápidamente aclarado del plasma. Dado que la eliminación renal de valdecoxib no es importante para su disposición, no se encontraron cambios en el aclaramiento de valdecoxib incluso en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática moderada no dio como resultado una reducción en la tasa o extensión de la conversión de parecoxib en valdecoxib. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), el tratamiento con DYNASTAT® debe iniciarse con la mitad de la dosis habitual recomendada y la dosis máxima diaria debe reducirse a 40 mg, ya que las exposiciones a valdecoxib se incrementaron en más del doble (130%) en estos pacientes. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave y por tanto no se recomienda el uso de DYNASTAT® en estos pacientes (ver secciones 5.2 y 5.3).

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o de toxicidad por administración repetida por exposición dos veces superior a la exposición humana máxima a parecoxib. Sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros y ratas, las exposiciones sistémicas a valdecoxib (metabolito activo del parecoxib) fueron aproximadamente de 0,8 veces la exposición sistémica en humanos de edad avanzada a la dosis terapéutica máxima recomendada de 80 mg diarios. Dosis superiores estuvieron asociadas con agravamiento y retraso en la cicatrización de infecciones cutáneas, un efecto probablemente asociado con la inhibición de la COX-2.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción, la incidencia de pérdidas postimplantación, resorciones y retrasos del peso corporal fetal tuvo lugar a dosis que no causaban toxicidad maternal en los estudios en conejos. No se han observado efectos del parecoxib en la fertilidad masculina o femenina en ratas.

No se han evaluado los efectos del parecoxib al final del embarazo o en el periodo pre y posnatal.

El parecoxib, administrado como dosis única por vía IV a ratas lactantes, mostró concentraciones de parecoxib, valdecoxib y de un metabolito activo del valdecoxib en la leche similares a las del plasma materno.

No se ha evaluado el potencial carcinogénico del parecoxib.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Cada vial contiene:
Ácido fosfórico 1M ó 10% p/p, Fosfato de sodio dibásico anhidro, Hidróxido de sodio 4% p/v, Nitrógeno y Agua inyectable.

Cada ampolla (Diluyente) contiene:
Solución de cloruro al 0,9%.

7.2 Incompatibilidades

Este medicamento **no** debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los indicados en la sección 7.6.

DYNASTAT® y los opiáceos no deben ser administrados juntos en la misma jeringa.

No se recomienda la utilización para la reconstitución de una solución para inyección de Lactato de Ringer o de glucosa 50 mg/mL (5%) en Lactato de Ringer pues causa precipitación de parecoxib en la solución.

No se recomienda la utilización de agua para preparaciones inyectables, ya que la solución resultante no es isotónica.

Después de la reconstitución
DYNASTAT® no debe inyectarse en la misma vía IV en la que se administre otro medicamento. La vía IV debe lavarse adecuadamente antes y después de la administración de DYNASTAT®, con una solución de compatibilidad conocida (ver sección 7.6).

No se recomienda la inyección del producto reconstituido en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/mL (5%) en Lactato de ringer solución inyectable u otros fluidos intravenosos que no estén relacionados en la sección 7.6 ya que puede causar la precipitación en la solución.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

DYNASTAT® puede ser usado 24 horas después de su reconstitución cuando es almacenado a temperatura no mayor a 30°C. Sin embargo, debido a la importancia del riesgo de infección microbiológica de los productos inyectables, la solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones controladas y validadas de asepsia.

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

7.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón x 1, 2, 5, 10 y 100 viales de vidrio tipo I incoloro con tapón de bromobutilo o clorobutilo de color gris, sello de aluminio y disco de polipropileno de color violeta + 1, 2, 5, 10 y 100 ampollas de vidrio tipo I incoloro por 2 mL de diluyente.

7.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

DYNASTAT® debe ser reconstituido antes de ser utilizado. DYNASTAT® no contiene conservantes. Para su preparación se requiere una técnica aséptica.

Disolventes para la reconstitución
Los disolventes adecuados para la reconstitución de DYNASTAT® son:

- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%).
- solución para perfusión de glucosa 50 mg/mL (5%).
- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 4,5 mg/mL (0,45%) y glucosa 50 mg/mL (5%).

Proceso de reconstitución
Emplear una técnica aséptica para reconstituir el liofilizado de parecoxib (como parecoxib).
Retirar la cápsula *flip-off* púrpura para dejar al descubierto la parte central del tapón de goma del vial de 40 mg de parecoxib. Retirar, con una aguja estéril y una jeringa, 2 mL de un disolvente adecuado e insertar la aguja en la parte central del tapón de goma introduciendo el disolvente dentro del vial de 40 mg. Disolver completamente el polvo agitándolo con un movimiento suave e inspeccionar el producto reconstituido antes de su uso. Todo el contenido del vial debe ser utilizado para una única administración.

Tras la reconstitución, el líquido debe ser una solución transparente. Antes de su administración, DYNASTAT® debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas en suspensión y decoloración. La solución no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión. DYNASTAT® puede administrarse en las siguientes 24 horas tras la reconstitución (ver sección 7.3),o desecharse.

El producto reconstituido es isotónico.

Compatibilidad de la solución en la vía IV

Después de la reconstitución con los disolventes adecuados, DYNASTAT® **únicamente** puede ser administrado en inyección vía IM o IV, o en perfusión IV con los siguientes medios:

- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9%);
- solución para perfusión de glucosa 50 mg/mL (5%);
- solución para inyección/para perfusión de cloruro sódico 4,5 mg/mL (0,45%) y glucosa 50 mg/mL (5%); o
- solución inyectable de Lactato de Ringer.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Fabricado por: Pharmacia and Upjohn Company LLC – Estados Unidos de América.

Fecha de revisión del texto: Junio 2024

LLD_Per_EU_14Junio2024_v1