



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PRO-BEXTRA Liofilizado para Solución inyectable 40 mg, con solvente**  
**(Parecoxib)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PRO-BEXTRA liofilizado para solución inyectable 40 mg con solvente.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Frasco ampolla de 40 mg: Cada frasco ampolla contiene 40 mg de parecoxib (presente como 42,36 mg de parecoxib sódico) para reconstitución con 2 mL de solvente. Después de la reconstitución, la concentración final de parecoxib es 20 mg/mL.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Liofilizado y solvente para solución inyectable.

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Parecoxib está indicado para:

- El tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio.
- Alivio del dolor asociado a cólicos renales agudos.

**4.2 Posología y Método de Administración**

- Manejo a corto plazo del dolor postoperatorio: la dosis única o inicial recomendada es 40 mg, administrada ya sea IV o IM, seguida por 20 mg o 40 mg cada 6 a 12 horas, según lo requerido, hasta una dosis máxima de 80 mg. La inyección por bolo IV se puede administrar directamente en la vena o a través de una línea IV existente. La inyección IM se debe inyectar lenta y profundamente en el músculo.
- Alivio del dolor asociado a cólicos renales: Dosis única de 40 mg administrada por vía IV.

**Edad avanzada:** Generalmente no se necesitan ajustes de la dosificación. Sin embargo, sería aconsejable disminuir en 50% la dosis inicial de parecoxib, en los pacientes de edad avanzada que pesen menos de 50 kg. La dosis máxima diaria de los pacientes de edad avanzada que pesen menos de 50 kg debería ser disminuida a 40 mg.

**Insuficiencia Hepática:** no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia



hepática leve (Clase A Child-Pugh). El tratamiento con parecoxib se debe iniciar en la dosis más baja recomendada, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B Child-Pugh).

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

**Insuficiencia Renal:** en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/minuto) o pacientes que puedan estar predispuestos a retención de líquidos, parecoxib debería ser iniciado en la dosis recomendada más baja y con monitoreo a fondo de la función renal del paciente.

**Coadministración con fluconazol:** cuando parecoxib es coadministrado con fluconazol, se debe usar la dosis recomendada más baja de parecoxib.

**Pacientes pediátricos:** no se han establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

### 4.3 Contraindicaciones

- El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes que padezcan enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II a IV.
- No usar en el período postoperatorio inmediato a una cirugía mayor vascular.
- No debe usarse a dosis mayores de 40 mg.
- Tercer trimestre del embarazo y periodo de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al parecoxib o a cualquier otro componente del producto.
- Pacientes en los que se han presentado reacciones tipo alérgicas a las sulfonamidas.
- Pacientes que hayan experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico, después de tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos otros inhibidores específicos de COX-2.
- Parecoxib está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio, después de una cirugía de bypass arterial coronario con injerto (CABG, por sus siglas en inglés) y no debe usarse en esta fase.

### 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

**“Debido a un mayor riesgo de reacciones adversas severas, no se recomienda el uso de este medicamento en procedimientos quirúrgicos de bypass coronario”.**

#### Otras vías de administración que no son IM o IV

Otras maneras de administración que no sean IV o IM (p. ej., intraarticular, intratecal), no han sido estudiados y no se deben utilizar.

### **Efectos Cardiovasculares**

Los inhibidores de la COX-2, de los cuales el parecoxib es uno de ellos, se han asociado con un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares (CV) y trombóticos, cuando se usan a largo plazo. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgos CV corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de riesgo basal incrementado. No se ha determinado la magnitud exacta del riesgo asociado con una sola dosis, ni la duración exacta del tratamiento asociada con incremento del riesgo.

Dos estudios realizados por separado en cirugía de bypass arterial coronario con injerto (CABG), evidenciaron que los pacientes que recibieron parecoxib durante un mínimo de 3 días, seguido por valdecoxib oral (el metabolito activo del parecoxib) durante un período de 7 a 14 días, tuvieron un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (p. ej., infarto miocárdico y accidente cerebrovascular), en comparación con los que recibieron placebo (ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas). Por consiguiente, parecoxib está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio después de la cirugía CABG.

### **Efectos Gastrointestinales (GIs)**

En pacientes tratados con parecoxib, se han presentado perforaciones, úlceras o sangrados gastrointestinales (GI) superiores. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar ese tipo de complicaciones GI con los AINEs, son los de edad avanzada, los pacientes que tienen una enfermedad CV o los pacientes con antecedentes de enfermedad GI o enfermedad GI activa, como ulceración, sangrado o afecciones inflamatorias; o los pacientes que usan concomitantemente aspirina. La clase AINEs también se asocia con mayores complicaciones GI cuando se coadministra con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros fármacos antiplaquetarios, otros AINEs, o en pacientes que ingieren alcohol, sin embargo, actualmente no hay datos clínicos específicos a parecoxib.

### **Efectos en la Piel**

El valdecoxib, que es la fracción activa de parecoxib, contiene una fracción sulfonamida y los pacientes con antecedentes conocidos de alergia a las sulfonamidas, pueden tener un mayor riesgo de presentar reacciones en la piel. Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfonamidas también podrían estar en riesgo de reacciones severas de la piel.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han reportado reacciones serias de la piel, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes que están recibiendo parecoxib. Además del eritema multiforme y del Síndrome de Stevens-Johnson, durante la vigilancia posterior a la comercialización se ha reportado la necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que están recibiendo valdecoxib. Con valdecoxib se han reportado decesos debido al síndrome de Stevens-Johnson y a la necrólisis epidérmica tóxica y no se puede excluir la posibilidad para el parecoxib. Algunos AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado a un mayor riesgo de eritema ampolloso fijo

generalizado (GBFDE, por sus siglas en inglés). Puede ocurrir reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés) con la exposición a parecoxib basado en otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Los pacientes estarían aparentemente en mayor riesgo de sufrir dichos eventos al principio del tratamiento, ya que en la mayoría de los casos el inicio del evento se produce durante las dos primeras semanas del tratamiento. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones dermatológicas serias con otros inhibidores de la COX-2. Las tasas de reportes de esos eventos son aparentemente mayores para el valdecoxib, en comparación con los demás agentes COX-2. Parecoxib debe interrumpirse ante la primera aparición de erupción en la piel, lesiones en la mucosa u otro signo de hipersensibilidad.

### **Reacciones Anafilactoides**

Durante la experiencia posterior a la comercialización con valdecoxib y parecoxib, se han reportado reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas y angioedema) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables, Vigilancia Poscomercialización). Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes de reacciones de tipo alérgico a las sulfonamidas (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

### **Hipotensión severa**

Casos de hipotensión severa poco después de la administración de parecoxib se han reportado en la experiencia poscomercialización. Algunos de estos casos han ocurrido sin signos de anafilaxia. El profesional debe estar preparado para tratar la hipotensión severa.

### **Uso con Anticoagulantes Orales**

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

La coadministración de parecoxib con warfarina, causó un pequeño aumento en el área bajo la curva (ABC) de la warfarina y también en el tiempo de protrombina (medido por la Tasa normalizada Internacional [INR, por sus siglas en inglés]). Aunque los valores medios del INR sólo aumentaron levemente con la coadministración de parecoxib, la variabilidad día-a-día en los valores individuales aumentó. Se debe monitorear la actividad anticoagulante, particularmente durante los primeros días siguientes a la iniciación del parecoxib, en los pacientes que estén recibiendo warfarina o agentes similares, ya que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones de sangrado.

### **Hipertensión**

Al igual que con todos los AINEs, parecoxib puede conducir a la aparición de nueva hipertensión o empeoramiento de hipertensión preexistente, cualquiera de las cuales puede contribuir a aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluyendo parecoxib, deben ser usados con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial debe ser monitoreada de cerca durante el inicio de la terapia con parecoxib y durante el curso de la terapia.

### **Retención de Líquidos y Edema**

Al igual que con otros medicamentos conocidos por inhibir la síntesis de las prostaglandinas, se ha observado retención de líquido y edema en algunos pacientes que están recibiendo parecoxib. Por lo tanto, el parecoxib se debe usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a, o empeoren, por la retención de líquidos incluyendo los que están recibiendo tratamiento diurético o de lo contrario con riesgo de hipovolemia.

### **Efectos Renales**

Durante la vigilancia poscomercialización se ha reportado insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben parecoxib (ver sección 4.8 Efectos Indeseables). La función renal debe ser monitoreada de cerca en los pacientes con enfermedad renal avanzada, que reciben parecoxib (ver sección 4.2 Posología y Método de Administración).

Se debe tener precaución cuando se inicie un tratamiento en pacientes con deshidratación. Es recomendable primero rehidratar a los pacientes y luego iniciar el tratamiento con parecoxib.

### **Efectos Hepáticos**

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh) no han sido estudiados. No se recomienda el uso del parecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Parecoxib se debe usar con precaución, cuando se traten pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B Child-Pugh), iniciándolos en la dosis recomendada más baja (ver sección 4.2 Posología y Método de Administración).

Un paciente con síntomas y/o signos de disfunción hepática, o en quien haya ocurrido una prueba anormal de la función hepática, debe ser monitoreado con cuidado para evidenciar el desarrollo de una reacción hepática más severa, mientras esté en tratamiento con parecoxib.

### **General**

Al reducir la inflamación el parecoxib puede disminuir la utilidad de signos de diagnóstico, tal como la fiebre, en la detección de infecciones. El uso concomitante de parecoxib con otros AINEs no específicos debería ser evitado.

## **4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**

### **General**

Los estudios de interacciones de medicamentos se realizaron con el parecoxib o con la fracción activa (valdecoxib).

En humanos, el parecoxib sufre metabolismo hepático extenso, involucrando las isoenzimas del P450 3A4 y 2C9 y vías no dependientes del P450 (p. ej., glucuronidación). La administración concomitante del parecoxib con inhibidores conocidos de las CYP 3A4 y 2C9, puede resultar en un aumento del área bajo la curva (ABC) del parecoxib.

## **Medicamentos Específicos**

*Interacción del parecoxib con warfarina o agentes similares:* ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso.

*Fluconazol y ketoconazol:* La coadministración de fluconazol, un inhibidor de la CYP2C9, y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, aumentó el ABC del valdecoxib en 62% y 38%, respectivamente. Cuando parecoxib es coadministrado con fluconazol, se debe usar la dosis recomendada más baja. No es necesario ajustar la dosificación cuando parecoxib es coadministrado con ketoconazol (ver sección 4.2 Posología y Método de Administración).

*Antihipertensivos incluidos los Inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes y diuréticos:* La inhibición de las prostaglandinas puede disminuir el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes y diuréticos. Esta interacción debe ser tomada en cuenta en pacientes que estén recibiendo concomitantemente parecoxib con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes y diuréticos.

En pacientes de edad avanzada, con disminución del volumen (incluidas las relativas a la terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración conjunta de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, puede causar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe evaluar la necesidad clínica de monitorear la función renal, al inicio del tratamiento concomitante y luego en forma periódica.

*Diuréticos:* Estudios clínicos han demostrado que los AINEs pueden disminuir, en algunos pacientes, el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas, por inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales.

*Ciclosporina:* Debido a su efecto en las prostaglandinas renales, los AINEs pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.

*Metotrexato:* Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacocinética utilizando valdecoxib y metotrexato y no se observaron interacciones de importancia clínica. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administra metotrexato en forma concurrente con AINEs, porque la administración de AINE puede llevar a un aumento en los niveles plasmáticos de metotrexato.

*Litio:* El valdecoxib produjo disminuciones significativas en la depuración sérica (25%) y la depuración renal (30%) del litio, resultantes en un ABC 34% mayor, comparada con la del litio solo. Se deben monitorear de cerca las concentraciones séricas de litio, cuando se

inicie o se cambie el tratamiento con parecoxib, en pacientes que estén recibiendo litio.

*Otras:* Se condujeron estudios de interacción entre el parecoxib y el midazolam oral o IV, heparina, propofol, fentanilo y alfentanilo. También se realizaron estudios de interacción entre el valdecoxib y glibenclamida (gliburida), anticonceptivos orales (etinilestradiol /noretindrona), fenitoína, omeprazol y diazepam. En dichos estudios no se observaron interacciones clínicamente relevantes.

Parecoxib puede ser coadministrado con analgésicos opioides. En estudios clínicos, el requerimiento diario de opioides PRN fue significativamente reducido cuando fue coadministrado con parecoxib.

No se han efectuado estudios formales de interacción entre el parecoxib y agentes anestésicos por inhalación, tales como el óxido nitroso y el isoflurano; sin embargo, en los estudios clínicos no hubo evidencia de alguna interacción farmacológica.

El parecoxib no interfiere con el efecto antiplaquetario de una dosis baja de aspirina. Debido a esta carencia de efectos plaquetarios, el parecoxib no es un reemplazo de 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 el retiro de los AINEs, incluido parecoxib.

##### **Embarazo**

No hay estudios en mujeres embarazadas.

Parecoxib debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se debe evitar el uso de parecoxib durante el tercer trimestre del embarazo ya que puede producir inercia uterina y el cierre prematuro del conducto arterial.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto espontáneo tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas provoca un aumento en la pérdida del embrión, antes y después de la implantación (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínicos).

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 resulta 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 niño (menos del 1% de la dosis maternal ajustada según el peso). Como muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de que ocurran las reacciones adversas a parecoxib en infantes alimentados con leche materna, se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

## **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas**

El efecto del parecoxib sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, no se ha estudiado.

## **4.8 Efectos Indeseables**

### **Estudios Clínicos**

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en pacientes que recibieron parecoxib (N=5402) en 28 estudios clínicos controlados con placebo.

#### **Eventos que ocurrieron $\geq 10\%$**

*Trastornos gastrointestinales:* náuseas.

#### **Eventos que ocurrieron en $\geq 1\%$ 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 tejidos subcutáneos:* aumento de la sudoración, prurito.

*Trastornos vasculares:* hipotensión arterial.

#### **Eventos que ocurrieron en $\geq 0,5\%$ y $< 1\%$**

*Trastornos gastrointestinales:* boca seca, flatulencia.





*Trastornos de los tejidos musculoesqueléticos y conectivo:* dolor de espalda.

*Trastornos cardíacos:* bradicardia.

*Infecciones e infestaciones:* faringitis.

*Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:* erupción.

*Trastornos vasculares:* hipertensión arterial.

### **Eventos que ocurrieron en <0,5%**

*Trastornos cardíacos:* infarto al miocardio.

*Trastornos del oído y el laberinto:* dolor de oído.

*Trastornos gastrointestinales:* esofagitis; reflujo gastroesofágico, sonidos de intestino hipoactivo, pancreatitis, hinchazón perioral.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* dolor en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, astenia.

*Trastornos del sistema inmune:* reacción anafilactoide.

*Pruebas Complementarias:* aumento de BUN, aumento de creatinfosfoquinasa, aumento de creatinina, LDH aumentada.

*Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos terapéuticos:* complicaciones postoperatorias de la piel.

*Trastornos del metabolismo y nutrición:* anorexia, hiperglucemia.

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:* artralgias.

*Trastornos del sistema nervioso:* desorden cerebrovascular.

*Trastornos psiquiátricos:* agitación.

*Trastornos renales y urinarios:* insuficiencia renal aguda.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* embolismo pulmonar.

*Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:* equimosis, urticaria.

*Trastornos vasculares:* hipertensión agravada, hipotensión postural.

Después de cirugía de bypass arterial coronario con injerto, los pacientes que recibieron parecoxib presentaron un mayor riesgo de eventos adversos, tales como eventos tromboembólicos cardiovasculares (por ej., infarto miocárdico y accidente cerebrovascular), infecciones quirúrgicas profundas o complicaciones de la cicatrización de heridas esternas.

### **Vigilancia Poscomercialización**

En la experiencia poscomercialización, se han reportado los siguientes eventos adversos serios, raros, en asociación con el uso del parecoxib: colapso de la circulación, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis y angioedema (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso).

En la experiencia poscomercialización, en adición a las severas reacciones adversas cutáneas eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso del valdecoxib y no se puede descartar para el parecoxib.

## 4.9 Sobredosis

La experiencia clínica con sobredosis es limitada. Se han administrado dosis únicas IV de parecoxib de hasta 200 mg a sujetos saludables, sin efectos adversos clínicamente significativos. Dosis de parecoxib de 50 mg IV dos veces al día (100 mg/día) por 7 días, no resultaron en ningún síntoma de toxicidad.

En caso de sospechar una sobredosis aguda, se debe prestar la atención médica de soporte y sintomática apropiada. No hay antídotos específicos. Es improbable que la diálisis represente un método eficiente para remover el medicamento, debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas.

## 5. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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

### Estudios Clínicos

Parecoxib ha sido estudiado en un amplio rango de cirugías mayores y menores. La eficacia de parecoxib se estableció en estudios de dolor en cirugías dental, ginecológica (histerectomía), ortopédica (reemplazo de rodilla y cadera) y de bypass arterial coronario con injerto (ver sección 4.3 Contraindicaciones). El primer efecto analgésico perceptible se observó en 7 a 13 minutos, con demostración de analgesia clínicamente significativa a los 23 a 39 minutos y un efecto pico dentro de las 2 horas, después de la administración IV o IM de dosis únicas de 40 mg de parecoxib. La magnitud del efecto analgésico de la dosis de 40 mg fue comparable al de 60 mg IM o 30 mg IV de ketorolaco. Después de la administración de una sola dosis, la duración de la analgesia fue dependiente de la dosis y del modelo clínico de dolor y varió desde 6 hasta más de 12 horas.

### Uso por más de 3 días

La mayoría de las pruebas fueron diseñadas para dosificación hasta por 3 días. Datos de 3 de 28 pruebas controladas aleatorizadas, en donde los protocolos permitieron el tratamiento con parecoxib por un tiempo >3 días fueron agrupados y analizados, 358 pacientes recibieron parecoxib por tiempo >3 días y 318 pacientes recibieron placebo por tiempo >3 días. Ambos grupos poseían datos demográficos similares. La duración media del tratamiento (D.E.) fue 4,1 (0,4) días para parecoxib y 4,2 (0,5) días para el placebo, el rango fue de 4 a 7 días para parecoxib y 4 a 9 días para el placebo. La ocurrencia de RA en pacientes que recibieron parecoxib por 4 a 7 días (duración media 4 días) fue baja después

del día de tratamiento 3 y similar al placebo.

### **Efectos que permiten la reducción de las dosis de opioides**

En las dosis recomendadas, parecoxib redujo significativamente el consumo de opioides y los efectos adversos relacionados con el opioide (fatiga, somnolencia, confusión, incapacidad para concentrarse, mareos, náuseas, estreñimiento, dificultad para orinar, prurito, arcadas/vómitos) reportados por el paciente, proporcionando a la vez alivio del dolor, en comparación con los opioides solos.

En un estudio placebo controlado, ortopédico y cirugía general (N=1050), los pacientes recibieron parecoxib a una dosis inicial parenteral de 40 mg IV seguido de 20 mg dos veces al día por un mínimo de 72 horas, además del cuidado estándar que incluye opioides complementarios controlados al paciente (sulfato de morfina IV). La reducción en el uso de opioide con el tratamiento de parecoxib en los días 2 y 3 fue de 7,2 mg y 2,8 mg (37% y 28%, respectivamente). Esta reducción en el uso de opioide fue acompañada por reducciones significativas en el malestar de los síntomas reportados por lo pacientes para opioides, así como una mejora en el alivio del dolor comparado con los opioides solos. Estudios adicionales en otras formas quirúrgicas dieron observaciones similares.

### **Plaquetas**

En estudios clínicos que estudiaban sujetos jóvenes (18-55 años) y adultos de edad avanzada (65-83 años), la dosificación hasta por 7 días con dosis únicas y múltiples de 20 mg y 40 mg de parecoxib dos veces al día, no tuvieron ningún efecto sobre la agregación plaquetaria o el tiempo de sangrado. En comparación, 15 mg y 30 mg de ketorolaco en dosis únicas o después de 5 días de tratamiento, disminuyeron significativamente la agregación plaquetaria y aumentaron significativamente el tiempo de sangrado. El parecoxib (40 mg dos veces al día) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la inhibición de la función plaquetaria mediada por la aspirina, ni tampoco alteró los efectos farmacodinámicos de la heparina sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) o las plaquetas, en comparación con placebo.

### **Estudios Gastrointestinales**

En estudios de corto plazo (7 días), la incidencia de úlceras gastroduodenales o erosiones observadas endoscópicamente en sujetos jóvenes y de edad avanzada ( $\geq 65$  años) saludables que recibieron parecoxib (5%-21%) fue, aunque mayor que la del placebo (5%-12%), estadísticamente significativa más baja que la incidencia observada con AINEs (66%-90%).

### **Estudios de Seguridad Postcirugía de bypass arterial coronario con injerto (CABG)**

Además de los reportes de los eventos adversos rutinarios, las categorías de eventos prespecificadas, adjudicadas por un comité independiente de expertos, fueron examinadas en dos estudios de seguridad controlados con placebo, en los cuales los pacientes recibieron el parecoxib sódico durante 3 días por lo menos y luego se les hizo la transición a

valdecoxib oral para una duración total de 10 a 14 días. Todos los pacientes recibieron la atención estándar de analgesia durante el tratamiento.

Los pacientes recibieron una dosis baja de ácido acetilsalicílico antes de la aleatorización y a lo largo de los dos estudios de cirugía de bypass arterial coronario con injerto (CABG, por sus siglas en inglés).

El primer estudio doble ciego, controlado con placebo de cirugía CABG, evaluó pacientes tratados con 40 mg de parecoxib sódico IV dos veces al día, por un mínimo de 3 días, seguido por un tratamiento con 40 mg de valdecoxib dos veces al día (grupo parecoxib sódico/valdecoxib) (n=311) o con placebo/placebo (n=151), en 14 días. Se evaluaron nueve categorías de eventos adversos preespecificadas (eventos tromboembólicos cardiovasculares; pericarditis; nuevo inicio o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia/disfunción renal; complicaciones de úlceras del tracto GI superior; sangrados mayores no GI, infecciones; complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Se detectó una incidencia significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) de eventos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto miocárdico, isquemia, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en el grupo de tratamiento parecoxib/valdecoxib, en comparación con la del placebo/placebo, durante el período de la dosificación IV (2,2% y 0,0%, respectivamente), así como durante todo el período del estudio (4,8% y 1,3%, respectivamente). Con el tratamiento parecoxib/valdecoxib se observó un incremento de la tasa de complicaciones de la herida quirúrgica (la mayoría involucrando la herida esternal).

En el segundo estudio de cirugía de derivación coronaria, se evaluaron cuatro categorías de eventos predefinidos (tromboembólicos/cardiovasculares; insuficiencia/deterioro renal; úlceras/sangrados del tracto GI superior; complicación de la herida quirúrgica). Los pacientes fueron aleatorizados durante las 24 horas posteriores a la cirugía de derivación coronaria para: dosis inicial de 40 mg de parecoxib IV, luego 20 mg de parecoxib IV cada 12 horas durante un período mínimo de 3 días, seguido por valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas) (n=544) hasta completar los 10 días del período de tratamiento; placebo IV, seguido por valdecoxib PO (n=544); o placebo IV, seguido por placebo PO (n=548). Se detectó una incidencia significativamente mayor ( $p = 0,033$ ) de eventos en la categoría 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 en la categoría de eventos tromboembólicos cardiovasculares, *versus* el tratamiento placebo, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Tres de los seis eventos tromboembólicos cardiovasculares detectados en el grupo de tratamiento placebo/valdecoxib, ocurrieron durante el período de tratamiento con placebo; estos pacientes no recibieron valdecoxib. Los eventos predefinidos que ocurrieron con mayor incidencia en todos los tres grupos de tratamiento fueron los incluidos en la categoría de complicaciones de la herida quirúrgica, incluyendo infecciones quirúrgicas profundas y eventos relacionados con la cicatrización de la herida esternal.

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

El parecoxib no ha sido estudiado en procedimientos de revascularización cardiovascular diferentes a la CABG.

En un análisis de 17 estudios controlados en cirugía mayor no cardíaca, donde la mayoría de los pacientes se trataron durante 2 días, los pacientes que recibieron parecoxib no experimentaron un aumento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares, en comparación con placebo. Esto incluyó a pacientes con ningún, uno o dos factores de riesgo cardiovasculares. Este análisis tuvo una potencia de alrededor del 77% para detectar una duplicación en la tasa basal de eventos adversos cardiovasculares, en los pacientes tratados con parecoxib.

### **Cirugía General**

En un estudio grande (N=1050) de cirugía ortopédica/general mayor, los pacientes recibieron una dosis inicial de 40 mg IV de parecoxib, luego 20 mg IV cada 12 horas por un mínimo de 3 días, seguido por valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas) (n=525) durante el resto del período de tratamiento de 10 días, o placebo IV seguido por placebo PO (n=525). En estos pacientes posquirúrgicos no hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad global, incluyendo las cuatro categorías preespecificadas de eventos descritas antes para el segundo estudio de cirugía de CABG, para el parecoxib sódico/valdecoxib en comparación con el tratamiento placebo.

### **Eficacia clínica en cólicos renales**

La eficacia clínica en cólicos renales fue demostrada en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y comparativo con ketoprofeno. La eficacia primaria fue evaluada a través de la diferencia promedio de intensidad del dolor en el minuto 30, utilizando la escala visual analógica (EVA) en los pacientes que completaron el estudio (PP). Los criterios de no inferioridad fueron alcanzados (prueba bicaudal e IC del 95%), con una diferencia de tratamiento de -6,53 (mayor que -10 mm). Para ambos grupos (parecoxib y ketoprofeno) el promedio de la diferencia fue positivo (aproximadamente 35 mm), lo que representa una reducción importante del dolor (Tabla 1).

**Tabla 1. Diferencia promedio del dolor en el minuto 30 (EVA): Población PP**

|   | <b>Parecoxib<br/>(N= 156)</b> | <b>Ketoprofeno<br/>(N=141)</b> |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Promedio (SD)   | 33,84 (24,61)                 | 35,16 (26,01)                  |
| Media (mínima, máxima)                                | 35 (-32,92)                   | 31 (-43,98)                    |
| Promedio (SE)   | 34,147 (3,35)                 | 35,266 (3,46)                  |
| Parecoxib / Ketoprofeno<br>Promedio (SE) <sup>a</sup> | -1,12 (2,75)                  |                                |

|                         |            |  |
|-------------------------|------------|--|
| IC del 95% <sup>a</sup> | 6,53; 4,30 |  |
|-------------------------|------------|--|

N=número de pacientes, SD=Desviación estándar, SE=error estándar, IC=Intervalo de Confianza, EVA=Escala Visual Analógica, PP=Pacientes que completaron el estudio, a=modelos de tratamiento (grupos, países, basal).

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Subsiguientemente a una inyección IV o IM, parecoxib es convertido rápidamente a valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa, por hidrólisis enzimática en el hígado.

### Absorción

La exposición al valdecoxib después de dosis únicas de parecoxib, medida tanto por el área bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), es aproximadamente lineal en el rango de las dosis clínicas. El ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  después de la administración dos veces al día, tienen comportamiento lineal hasta 50 mg IV y 20 mg IM. Las concentraciones plasmáticas de valdecoxib en estado estacionario, se obtuvieron a los 4 días dosificándolo dos veces al día.

Después de dosis IV e IM únicas de 20 mg de parecoxib sódico, la  $C_{m\acute{a}x}$  del valdecoxib se alcanza en aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora, respectivamente. En términos de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ , la exposición al valdecoxib fue similar, después de la administración IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar después de la administración IV o IM en términos de ABC. La  $C_{m\acute{a}x}$  promedio del parecoxib después de la administración IM, fue más baja que la obtenida con la dosificación por bolo IV, hecho que se atribuye a una absorción extravascular más lenta después de la administración IM. Estas disminuciones no se consideraron clínicamente relevantes, ya que la  $C_{m\acute{a}x}$  del valdecoxib es comparable después de la administración IM e IV de parecoxib sódico.

### Distribución

El volumen de distribución de valdecoxib después de su administración IV, es aproximadamente 55 litros. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de 98%, sobre el rango de concentraciones alcanzadas con la mayor dosis recomendada, 80 mg/día. El valdecoxib, pero no el parecoxib, se distribuye extensamente en el interior de los eritrocitos.

### Metabolismo

El parecoxib es convertido rápida y casi completamente *in vivo* a valdecoxib y ácido propiónico, con una vida media plasmática de aproximadamente 22 minutos. La eliminación del valdecoxib ocurre a través de un metabolismo hepático extenso, involucrando diferentes vías que incluyen las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP) 3A4 y CYP2C9 y glucuronidación (aproximadamente el 20%) de la fracción sulfonamida. En el plasma humano se ha identificado un metabolito hidroxilado del valdecoxib (vía CYP), que es activo como inhibidor de la COX-2. Éste representa aproximadamente 10% de la concentración de valdecoxib; debido a la baja concentración de este metabolito, no se espera que contribuya significativamente al efecto clínico subsiguiente a la administración de dosis terapéuticas de parecoxib sódico.

### **Eliminación**

El valdecoxib se elimina vía metabolismo hepático, con menos del 5% de valdecoxib recuperado en forma inalterada en la orina. No se ha detectado parecoxib inalterado en la orina y solamente cantidades trazas en las heces. Cerca del 70% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos inactivos. La depuración plasmática ( $CL_p$ ) del valdecoxib, es de alrededor de 6 L/h. Después de la dosificación IV o IM del parecoxib sódico, la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del valdecoxib es de aproximadamente 8 horas.

### **5.3 Datos de Seguridad Preclínicos**

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. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Excipientes: Fosfato sódico dibásico anhidro, ácido fosfórico concentrado, Hidróxido de sodio.

Solvente: Cloruro de sodio, Agua para inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Después de la reconstitución con un diluyente aceptado, el parecoxib sódico puede ser inyectado en una línea IV infundiendo solución de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, solución Dextrosa 5% para Inyección, solución Ringer Lactato para Inyección o solución de Dextrosa 5% y Cloruro de Sodio 0,45% para Inyección. No se recomienda la inyección en una línea IV que esté entregando solución Dextrosa 5% en Ringer Lactato, ni ninguna otra solución IV que no esté entre las mencionadas aquí, ya que podría causar precipitación desde la solución.

El parecoxib sódico no se debe mezclar para inyectarlo con ningún otro medicamento.

No inyecte el parecoxib a través de una línea IV que esté entregando algún otro medicamento. La línea IV debe ser lavada antes y después de la inyección del parecoxib, con una solución de compatibilidad conocida (ver sección 6.6 Instrucciones para su uso y manipulación).

### **6.3 Período de validez**

**Producto cerrado:** 36 meses almacenado a no más de 30 °C.

**Producto reconstituido:** Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso de la solución reconstituida, la cual **no debe ser refrigerada ni congelada**, durante un periodo de hasta 24 horas a 25 °C. Por lo tanto, se deben considerar 24 horas como el periodo de validez máximo del producto reconstituido. No obstante, debido a la importancia del riesgo de infección microbiológica en productos inyectables, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. A menos que tales requerimientos se cumplan, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y generalmente no deberían superar las 12 horas a 25 °C.

#### 6.4 Precauciones especiales de almacenaje

Producto cerrado: Almacenar a no más de 30 °C.

#### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene cuna de plástico con frasco ampolla, rotulado, de vidrio tipo I, incoloro, con tapón de caucho de butilo laminado (DatwylerFM457) y sello de aluminio, con tapa removible, conteniendo liofilizado, más ampolla, rotulada, de vidrio tipo I, transparente e incoloro con una banda amarilla y blanca, conteniendo el solvente.

#### 6.6 Instrucciones para su uso y manipulación

El parecoxib sódico para inyección, es un liofilizado sin agentes preservantes. El parecoxib sódico se debe reconstituir con 2 mL (frasco ampolla de 40 mg) de Solución de Cloruro de Sodio para Inyección (0,9%).

##### **Instrucciones para la apertura de la ampolla del disolvente líquido (incluida)**

Para facilitar la apertura de la ampolla, sujete la ampolla por el cuerpo y presione hacia afuera por detrás del anillo con el pulgar, como figura en la imagen.







Dejando la ampolla en posición de aproximadamente 45 grados (minimizando el riesgo que partículas caigan dentro de la ampolla al momento de la apertura).

**Otros disolventes:**

Alternativamente, el parecoxib sódico se puede reconstituir con Solución bacteriostática de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, solución de Dextrosa 5% para inyección o solución de Dextrosa 5% y Cloruro de Sodio 0,45% para Inyección.

Para la reconstitución no se recomienda usar Solución Ringer-Lactato para inyección o solución de Dextrosa 5% en Ringer-Lactato para inyección, ya que podrían causar precipitación del medicamento desde la solución. Tampoco se recomienda usar Agua para Inyección para reconstituir el parecoxib sódico, ya que resultaría una solución que no es isotónica.

**Documento referencia utilizado para la actualización: CDS v20.0**

**Para más información, se puede contactar con:**

Pfizer Chile S.A.  
Departamento Médico  
Teléfono: 800392348