

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib (como 42,36 mg de parecoxib sódico). Após a reconstituição, a concentração de parecoxib é de 20 mg/ml. Cada 2 ml de pó reconstituído contém 40 mg de parecoxib.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose.

Quando reconstituído na solução de 9 mg/ml cloreto de sódio (0,9%), Dynastat contém aproximadamente 0,44 mmol de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).
Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

No tratamento de curta duração da dor pós-operatória em adultos.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da cicloxigenase-2 (COX-2) deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 40 mg, administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), seguida da administração de 20 mg ou 40 mg de 6 em 6 ou 12 em 12 horas, conforme necessário, não excedendo 80 mg por dia.

Uma vez que o risco cardiovascular dos inibidores específicos da COX-2 pode aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser utilizada a menor dose diária efetiva na menor duração possível. A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada (ver secção 5.1).

Administração concomitante com analgésicos opiáceos

Os analgésicos opiáceos podem ser utilizados concomitantemente com parecoxib, doseando conforme descrito no parágrafo acima. Em todas as avaliações clínicas foi administrado parecoxib em intervalos de tempo fixos enquanto os opiáceos foram administrados conforme a necessidade.

Idosos

Normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes idosos (≥ 65 anos). Contudo, nos doentes idosos com menos de 50 kg de peso, o tratamento deve ser iniciado com metade da dose normalmente recomendada de Dynastat, reduzindo a dose máxima diária para 40 mg (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático grave (nível ≥ 10 na escala *Child-Pugh*) não existe experiência clínica, portanto, nestes doentes está contraindicada a sua utilização (ver secções 4.3 e 5.2). Normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro (níveis 5-6 na escala *Child-Pugh*). Nos doentes com compromisso hepático moderado (níveis 7-9 na escala *Child-Pugh*), o tratamento com Dynastat deve ser iniciado com precaução e com metade da dose normalmente recomendada e a dose máxima diária deve ser reduzida para 40 mg.

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) ou nos doentes com predisposição para retenção de fluidos, o parecoxib deve ser iniciado na menor dose recomendada (20 mg) e a função renal dos doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2). Com base nas propriedades farmacocinéticas, não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30-80 ml/min.).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Dynastat em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de parecoxib nestes doentes.

Modo de administração

A injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente. A injeção por via intramuscular deve ser administrada lenta e profundamente no músculo. Para instruções de reconstituição deste medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Pode ocorrer precipitação quando Dynastat é combinado em solução com outros medicamentos, pelo que Dynastat não deve ser misturado com qualquer outro medicamento, quer durante a reconstituição como durante a injeção. Nos doentes em que se irá utilizar o mesmo sistema de administração IV para injetar outro medicamento, deverá lavar-se esse sistema de administração IV com uma solução de compatibilidade conhecida antes e após a injeção de Dynastat.

Após reconstituição com os solventes adequados, Dynastat **apenas** pode ser administrado por via IV ou IM, ou num sistema IV contendo:

- solução injetável/para perfusão de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%);
- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%);
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%); ou
- solução injetável de Lactato de Ringer.

A introdução num sistema IV contendo 50 mg/ml de glucose (5%) em solução injetável de Lactato de Ringer ou outras soluções IV não descritas acima **não** é recomendada, pois pode causar precipitação na solução.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Antecedentes de qualquer tipo de reações alérgicas graves a medicamentos, em particular reações alérgicas cutâneas como a síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, ou doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas (ver secções 4.4 e 4.8).

Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

Doentes com antecedentes de broncospasmo, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reações de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores da COX-2.

Mulheres no terceiro trimestre de gravidez ou a amamentar (ver secções 4.6 e 5.3).

Compromisso hepático grave (albumina sérica < 25 g/l ou nível ≥10 na escala *Child-Pugh*).

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Tratamento da dor pós-operatória após cirurgia de *bypass* da artéria coronária (ver secções 4.8 e 5.1).

Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dynastat foi estudado na cirurgia dentária, ortopédica, ginecológica (principalmente na histerectomia) e de *bypass* da artéria coronária. A experiência noutro tipo de cirurgia é limitada, por exemplo, cirurgia gastrointestinal ou urológica (ver secção 5.1).

Vias de administração que não sejam IV ou IM (por exemplo, intra-articular ou intratecal) não foram estudadas e não devem ser utilizadas.

Devido ao possível aumento de reações adversas com doses elevadas de parecoxib, outros inibidores da COX-2 e AINEs, os doentes tratados com parecoxib deverão ser avaliados após o aumento de dose e, na ausência de um aumento de eficácia, deverão considerar-se outras opções terapêuticas (ver secção 4.2). A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada (ver secção 5.1).

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente abaixo referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com parecoxib.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Cardiovascular

Os inibidores da COX-2 têm sido associados a um risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares e trombóticos quando administrados por um longo período de tempo. Não foi determinada a magnitude exata do risco associado a uma dose única, assim como a duração exata da terapêutica associada a aumento do risco.

Os doentes com fatores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com parecoxib após uma cuidadosa avaliação (ver secção 5.1).

Deverão tomar-se as medidas apropriadas e deverá considerar-se a descontinuação da terapêutica com parecoxib se existir evidência clínica de deterioração dos sintomas clínicos específicos nestes doentes. Dynastat não foi estudado noutros procedimentos de revascularização cardiovascular, para além da cirurgia de *bypass* da artéria coronária. Estudos realizados noutro tipo de cirurgia, excluindo a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, incluíram doentes com classe I-III de estado físico da *American Society of Anaesthesiology* (ASA).

Ácido acetilsalicílico e outros AINEs

Os inibidores seletivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem atividade antiagregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas antiagregante plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1). Recomenda-se precaução na administração concomitante de Dynastat com a varfarina e outros anticoagulantes orais (ver secção 4.5). O uso concomitante de Dynastat com outros AINEs, exceto o ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

Dynastat pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação (ver secção 5.1). Em casos isolados, foi descrito um agravamento da infeção nos tecidos moles em associação à utilização de AINEs e em estudos não clínicos com Dynastat (ver secção 5.3). Recomenda-se monitorização cuidadosa das incisões para detetar sinais de infeção nos doentes submetidos a cirurgia e tratados com Dynastat.

Gastrointestinal

Em doentes tratados com parecoxib ocorreram complicações no trato gastrointestinal (GI) superior (perfurações, úlceras ou hemorragias [PUHs]), algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs: idosos ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, como ulceração e hemorragia GI, ou doentes sob terapêutica concomitante com ácido acetilsalicílico. A classe dos AINEs está igualmente associada ao aumento das complicações GI quando coadministrados com glucocorticoides, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, outros antiagregantes plaquetários, outros AINEs ou doentes que consomem álcool. Existe um risco aumentado de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando o parecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas).

Reações cutâneas

Na vigilância pós-comercialização de doentes a receber parecoxib, foram notificadas reações cutâneas graves (algumas das quais fatais), incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa e síndrome de *Stevens-Johnson*. Adicionalmente, no âmbito da vigilância pós-comercialização, foram notificados casos fatais de necrólise epidérmica tóxica, em doentes a receber valdecoxib (o metabolito ativo do parecoxib) e não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reações parece ser superior no início da terapêutica; na maioria dos casos, este tipo de reações surge durante o primeiro mês de tratamento.

O médico deverá tomar as medidas apropriadas para a monitorização de quaisquer reações cutâneas graves decorrentes da terapêutica, nomeadamente, através de consultas adicionais. Os doentes deverão ser aconselhados a contactar o médico caso surja algum sinal de reação cutânea.

A terapêutica com parecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Sabe-se que as reações

cutâneas graves ocorrem com todos os AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2 assim como outros medicamentos. Contudo, a taxa de notificação de acontecimentos cutâneos graves parece ser maior para o valdecoxib (metabolito ativo do parecoxib) comparativamente a outros inibidores seletivos da COX-2. Doentes com história de alergia às sulfonamidas podem apresentar um maior risco de reações cutâneas (ver secção 4.3). Os doentes sem antecedentes de alergia às sulfonamidas também poderão estar em risco de reações cutâneas graves.

Hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização com valdecoxib e parecoxib foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia e angiedema) (ver secção 4.8). Algumas destas reações ocorreram em doentes com história de reações do tipo alérgico às sulfonamidas (ver secção 4.3). Deve-se suspender a administração de parecoxib logo que surja o primeiro sinal de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de hipotensão grave logo após a administração de parecoxib, na experiência pós-comercialização com parecoxib. Alguns destes casos ocorreram sem outros sinais de anafilaxia. O médico deve estar preparado para tratar a hipotensão grave.

Retenção de líquidos, edema, renal

Tal como com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, observou-se retenção de líquidos e edema em alguns doentes tratados com parecoxib. Desta forma, o parecoxib deve ser utilizado com precaução em doentes com função cardíaca comprometida, edema pré-existente ou com outras condições predisponentes para, ou agravadas pela, retenção de líquidos, incluindo doentes a receber tratamentos com diuréticos ou com risco de hipovolemia. Se existir uma evidência clínica de deteriorização da condição destes doentes, devem ser tomadas medidas adequadas, incluindo a interrupção do tratamento com parecoxib.

Na vigilância pós-comercialização foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes tratados com parecoxib (ver secção 4.8). Uma vez que a inibição da síntese de prostaglandina pode resultar na deterioração da função renal e em retenção de líquidos, recomenda-se precaução quando Dynastat é administrado a doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2) ou hipertensão, ou nos doentes com função cardíaca ou hepática comprometida ou com outras situações predisponentes para retenção de líquidos.

Recomenda-se precaução no início do tratamento com Dynastat em doentes desidratados. Neste caso, é aconselhável hidratar os doentes antes do início do tratamento com Dynastat.

Hipertensão

Como todos os AINEs, parecoxib pode levar ao aparecimento de novos casos de hipertensão ou ao agravamento da hipertensão pré-existente, podendo qualquer um destes casos contribuir para o aumento da incidência de acontecimentos cardiovasculares. Parecoxib deve ser utilizado com precaução em doentes com hipertensão. A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada durante o início do tratamento com parecoxib e ao longo do mesmo. Se a pressão arterial aumentar significativamente, deve ser considerado um tratamento alternativo.

Compromisso hepático

Recomenda-se precaução na administração de Dynastat nos doentes com compromisso hepático moderado (nível 7-9 na escala de *Child-Pugh*) (ver secção 4.2).

Utilização com anticoagulantes orais

A utilização concomitante de AINEs com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragia. Os anticoagulantes orais incluem a varfarina/cumarínicos e os novos anticoagulantes orais (por ex., apixabano, dabigatran e rivaroxabano) (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Recomenda-se monitorização do tratamento com anticoagulantes, particularmente durante os primeiros dias após o início do tratamento com Dynastat nos doentes a receber varfarina ou outros anticoagulantes, uma vez que estes doentes apresentam um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por conseguinte, os doentes sob terapêutica com anticoagulantes orais deverão ser monitorizados cuidadosamente em relação ao tempo de protrombina INR, em especial nos primeiros dias de tratamento com parecoxib ou quando a dose de parecoxib é alterada (ver secção 4.4).

Dynastat não apresentou efeito sobre a inibição mediada pelo ácido acetilsalicílico da agregação plaquetária ou do tempo de hemorragia. Ensaios clínicos demonstraram que Dynastat pode ser administrado com doses baixas de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Nos estudos submetidos, tal como com outros AINEs, demonstrou-se um risco aumentado de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais quando o parecoxib foi administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico em doses baixas, comparativamente ao parecoxib administrado isoladamente (ver secção 5.1).

A administração concomitante de parecoxib e heparina não afetou a farmacodinâmica da heparina (tempo parcial de tromboplastina ativada), comparativamente à heparina isolada.

A inibição das prostaglandinas por AINEs, incluindo inibidores da COX-2, pode diminuir o efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), dos antagonistas da angiotensina II, dos bloqueadores beta e dos diuréticos. Esta interação deve ser tida em consideração nos doentes que recebem parecoxib concomitantemente com inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores beta e diuréticos.

Em doentes idosos, com depleção do volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos), ou com compromisso da função renal, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos COX-2, com IECAs ou antagonistas da Angiotensina II, pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis.

Assim sendo, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com precaução. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e a necessidade de monitorizar a função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e, depois, periodicamente.

Tem sido sugerido que a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e ciclosporina ou tacrolimus aumenta o efeito nefrotóxico da ciclosporina e do tacrolimus devido aos efeitos dos AINEs nas prostaglandinas renais. Recomenda-se a monitorização da função renal quando o parecoxib for administrado concomitantemente com um destes medicamentos.

Dynastat pode ser administrado concomitantemente com analgésicos opiáceos. Em ensaios clínicos, a necessidade diária para opiáceos (medicação de alívio) foi significativamente reduzida aquando da administração concomitante com parecoxib.

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do parecoxib (ou do seu metabolito ativo, valdecoxib)

O parecoxib é rapidamente hidrolisado no metabolito ativo, valdecoxib. No ser humano, estudos demonstraram que o metabolismo do valdecoxib é predominantemente mediado pela via das isoenzimas CYP3A4 e 2C9.

A exposição plasmática (AUC e C_{max}) do valdecoxib aumentou (62% e 19%, respetivamente) quando administrado concomitantemente com o fluconazol (predominantemente um inibidor da

CYP2C9), indicando que a dose do parecoxib deverá ser reduzida nos doentes a receber tratamento com fluconazol.

A exposição plasmática (AUC e C_{max}) do valdecoxib aumentou (38% e 24%, respetivamente) quando administrado concomitantemente com o cetoconazol (inibidor da CYP3A4), no entanto, normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes tratados com cetoconazol.

O efeito da indução enzimática não foi estudado. O metabolismo do valdecoxib pode aumentar quando administrado concomitantemente com indutores enzimáticos, como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina ou dexametasona.

Efeitos do parecoxib (ou do seu metabolito ativo, valdecoxib) sobre a farmacocinética de outros medicamentos

O tratamento com valdecoxib (40 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias) originou um aumento de 3 vezes as concentrações plasmáticas do dextrometorfano (substrato da CYP2D6).

Recomenda-se portanto precaução na administração concomitante de Dynastat com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que apresentem uma margem terapêutica estreita (por exemplo, flecainida, propafenona, metoprolol).

A exposição plasmática de 40 mg de omeprazol (substrato da CYP2C19), uma vez por dia, foi aumentada em 46% após a administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes por dia, durante 7 dias, enquanto que a exposição plasmática do valdecoxib não foi afetada. Estes resultados indicam que o valdecoxib, apesar de não ser metabolizado pela CYP2C19, pode ser um inibidor desta isoenzima. Por esta razão, recomenda-se precaução quando se administrar Dynastat com medicamentos que sejam substratos da CYP2C19 (por exemplo, fenitoína, diazepam ou imipramina).

Em dois estudos de interação farmacocinética realizados em doentes com artrite reumatoide a receber uma dose estável semanal de metotrexato (5–20 mg/semana, como dose única por via oral ou intramuscular), verificou-se que a administração oral do valdecoxib (10 mg duas vezes por dia ou 40 mg duas vezes por dia), teve pouco ou nenhum efeito nas concentrações plasmáticas do metotrexato no estado estacionário. Contudo, aconselha-se precaução ao administrar metotrexato em simultâneo com AINEs, uma vez que a administração de AINEs pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos do metotrexato. Na administração concomitante de parecoxib e metotrexato, deve ser considerada a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

A administração concomitante do valdecoxib e do lítio originou uma diminuição significativa na depuração sérica (25%) e na depuração renal (30%) do lítio, com uma exposição sérica superior em 34%, comparativamente ao lítio isolado. Nos doentes a receber lítio, a concentração sérica de lítio deve ser cuidadosamente monitorizada quando o tratamento com parecoxib é iniciado ou alterado.

A administração concomitante do valdecoxib com glibenclamida (substrato da CYP3A4) não afetou a farmacocinética (exposição) nem a farmacodinâmica (níveis de glucose sanguínea ou de insulina) da glibenclamida.

Anestésicos injetáveis

A administração concomitante de 40 mg de parecoxib por via intravenosa com propofol (substrato do CYP2C9) ou midazolam (substrato do CYP3A4) não afetou a farmacocinética (metabolismo e exposição) nem a farmacodinâmica (efeitos na eletroencefalografia (EEG), testes psicomotores e o acordar da sedação) do propofol por via intravenosa ou do midazolam por via intravenosa. Adicionalmente, a administração concomitante do valdecoxib não teve efeito clinicamente significativo no metabolismo hepático ou intestinal mediado pelo CYP3A4 do midazolam administrado por via oral. A administração de 40 mg de parecoxib por via

intravenosa não apresentou efeito significativo na farmacocinética quer do fentanil por via intravenosa quer do alfentanil por via intravenosa (substratos do CYP3A4).

Anestésicos inalados

Não foram realizados estudos formais de interações. Em estudos de cirurgia, em que se administrou parecoxib no período pré-operatório, não se observou evidência de interação farmacodinâmica nos doentes em que foi administrado parecoxib e agentes anestésicos inalados, óxido nítrico e isoflurano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Parecoxib poderá provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante o último trimestre de gravidez porque, tal como outros medicamentos que inibem as prostaglandinas, pode causar encerramento prematuro do canal arterial ou inércia uterina (ver secções 4.3, 5.1 e 5.3).

A utilização de AINEs durante o segundo ou terceiro trimestres de gravidez pode causar disfunção renal fetal, podendo resultar numa redução do volume de líquido amniótico ou, em casos graves, em oligohidrânio. Estes efeitos podem ocorrer imediatamente após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. Grávidas que tomem AINEs devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto ao volume de líquido amniótico.

Dynastat é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Não existe informação adequada sobre a administração de parecoxib na mulher grávida ou durante o trabalho de parto. Contudo, a inibição da síntese das prostaglandinas pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados obtidos dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Foi demonstrado que em animais a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas, incluindo parecoxib, tem como consequência o aumento de perda pré e pós-implantação e da mortalidade embrio-fetal (ver secções 5.1 e 5.3). Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, Dynastat não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário.

Amamentação

A administração de uma única dose de parecoxib a mulheres a amamentar, após o parto por cesariana, resultou na transferência de uma quantidade relativamente pequena de parecoxib e do seu metabolito ativo valdecoxib para o leite humano. Isto traduziu-se numa dose relativamente pequena para o bebé (aproximadamente 1% da dose materna ajustada ao peso). Dynastat não deve ser administrado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

Fertilidade

Tal como com outros fármacos que inibem a cicloxigenase/síntese das prostaglandinas, a administração de Dynastat não está recomendada na mulher que deseje engravidar (ver secções 4.3, 5.1 e 5.3).

De acordo com o mecanismo de ação, a utilização de AINEs pode atrasar ou impedir a rutura dos folículos do ovário, facto que foi associado à infertilidade reversível em algumas mulheres. No caso das mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou cuja infertilidade está sob investigação, deve considerar-se a interrupção de AINEs, incluindo Dynastat.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que sintam tonturas, vertigens ou sonolência após ser administrado Dynastat devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais comum com Dynastat é a náusea. As reações mais graves ocorrem pouco frequentemente a raramente, e incluem acontecimentos cardiovasculares como enfarte do miocárdio e hipotensão grave, bem como acontecimentos de hipersensibilidade tais como anafilaxia, angiedema e reações cutâneas graves. Após a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, os doentes em quem se administrou Dynastat apresentam um risco superior de reações adversas, tais como acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC)/acidente isquémico transitório, embolia pulmonar e trombose venosa profunda; ver secções 4.3 e 5.1), infeções cirúrgicas profundas e complicações na cicatrização da ferida esternal.

Lista tabular das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas em doentes que receberam parecoxib (N=5402) em 28 ensaios clínicos controlados por placebo. As notificações da experiência pós-comercialização foram classificadas como “frequência desconhecida” uma vez que as respetivas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência de acordo com a terminologia MedDRA.

Frequência de reações adversas medicamentosas				
<i>Muito frequentes</i> (≥1/10)	<i>Frequentes</i> (≥1/100 a <1/10)	<i>Pouco frequentes</i> (≥1/1000 a <1/100)	<i>Raras</i> (≥1/10000 a <1/1000)	<i>Desconhecida</i>
<u>Infeções e infestações</u>				
	Faringites, osteíte alveolar (alvéolo seco)	Drenagem anormal de serosidade a nível da ferida do esterno, infeção de feridas		
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>				
	Anemia pós-operatória	Trombocitopenia		
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
			Reação anafilactoide	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>				
	Hipocaliemia	Hiperglicemia, anorexia		
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>				
	Agitação, insónia,			
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
	Hipostesia, tontura	Alterações vasculares cerebrais		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>				
		Dor de ouvido		
<u>Cardiopatias</u>				
		Enfarte do miocárdio, bradicardia		Colapso circulatório, insuficiência

Frequência de reações adversas medicamentosas				
<u>Muito frequentes</u> (≥1/10)	<u>Frequentes</u> (≥1/100 a <1/10)	<u>Pouco frequentes</u> (≥1/1000 a <1/100)	<u>Raras</u> (≥1/10000 a <1/1000)	<u>Desconhecida</u>
				cardíaca congestiva, taquicardia
<u>Vasculopatias</u>				
	Hipertensão, hipotensão	Hipertensão (agravada), hipotensão ortostática		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
	Insuficiência respiratória	Embolia pulmonar		Dispneia
<u>Doenças gastrointestinais</u>				
Náuseas	Dor abdominal, vômitos, obstipação, dispepsia, flatulência	Ulceração gastroduodenal, doença de refluxo gastroesofágico, xerostomia, ruídos gastrointestinais anômalos	Pancreatite, esofagite, edema da boca (inchaço perioral)	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>				
	Prurido, hiperhidrose	Equimose, erupção cutânea, urticária		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite exfoliativa
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>				
	Dor lombar	Artralgia		
<u>Doenças renais e urinárias</u>				
	Oligúria		Insuficiência renal aguda	Insuficiência renal
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>				
	Edema periférico	Astenia, dor no local da injeção, reação no local da injeção		Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e angioedema
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>				
	Creatinemia aumentada	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada, AST aumentada, ALT aumentada, azoto ureico do sangue aumentado		
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>				
		Complicações pós-procedimento (pele)		

Descrição de reações adversas selecionadas

Durante a experiência pós-comercialização foi notificada necrólise epidérmica tóxica associada à utilização do valdecoxib, não podendo ser excluída a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.4). Adicionalmente, as seguintes reações adversas graves raras foram

notificadas em associação à utilização de AINEs, e não podem ser excluídas para Dynastat: broncospasmo e hepatite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os casos notificados de sobredosagem com parecoxib foram associados a reações adversas também descritas com as doses recomendadas de parecoxib.

No caso de sobredosagem, devem ser proporcionados aos doentes cuidados médicos de suporte e sintomáticos. O valdecoxib não é removido por hemodiálise. A diurese ou a alcalinização da urina podem não ser úteis, devido à elevada ligação do valdecoxib às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-inflamatórios e antirreumáticos; Coxibs, código ATC: M01AH04

O parecoxib é um pró-farmaco do valdecoxib. O valdecoxib é um inibidor seletivo da COX-2 dentro do intervalo de dose terapêutica. A ciclooxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanoídes mediadores da dor, inflamação e febre. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, implantação e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal e funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização da úlcera. A COX-2 foi identificada nos tecidos envolventes de úlceras gástricas no homem, mas a sua importância na cicatrização da úlcera não está ainda estabelecida.

A diferença na atividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 poderá ser de relevância clínica em doentes com risco de reações tromboembólicas. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afetar o tromboxano das plaquetas. Ainda não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

O parecoxib tem sido utilizado em várias cirurgias *major* e *minor*. A eficácia de Dynastat foi estabelecida em estudos de dor em cirurgia dentária, ginecológica (histerectomia), ortopédica (substituição da anca e joelho) e de *bypass* da artéria coronária. O primeiro efeito analgésico perceptível ocorreu em 7-13 minutos, com analgesia com significado clínico demonstrada em 23-39 minutos e um efeito máximo nas 2 horas após a administração de doses únicas de 40 mg de Dynastat por via intravenosa ou intramuscular. A amplitude do efeito analgésico da dose de 40 mg foi comparável à obtida com a administração de 60 mg de ceterolac por via intramuscular ou 30 mg de ceterolac por via intravenosa. Após administração de uma dose única, a duração da analgesia dependeu da dose e do modelo clínico de dor, e variou de 6 a mais que 12 horas.

Utilização de parecoxib superior a 3 dias

A maioria dos ensaios foi concebida para tratamento com parecoxib até 3 dias. Os dados de 3 ensaios aleatorizados, controlados por placebo quando os protocolos permitiam o tratamento com parecoxib durante >3 dias, foram agrupados e analisados. Na análise agrupada de 676 doentes, 318 receberam placebo e 358 receberam parecoxib. Dos doentes tratados com parecoxib, 317 doentes receberam parecoxib até 4 dias, 32 doentes até 5 dias, enquanto apenas 8 doentes foram tratados até 6 dias e 1 doente durante 7 dias ou mais. Dos doentes tratados com placebo, 270 doentes receberam placebo até 4 dias, 43 doentes até 5 dias, enquanto que apenas 3 doentes foram tratados até 6 dias e 2 doentes durante 7 dias ou mais. Ambos os grupos tinham características demográficas semelhantes. A duração média (DP) do tratamento foi de 4,1 (0,4) dias para o parecoxib e de 4,2 (0,5) dias para o placebo, o intervalo foi de 4-7 dias para o parecoxib e de 4-9 dias para o placebo. A ocorrência de acontecimentos adversos nos doentes a receber parecoxib durante 4-7 dias (mediana da duração de 4 dias) foi baixa após o Dia 3 do tratamento e semelhante à observada no grupo do placebo.

Efeito poupador de opiáceos

Num estudo em cirurgia geral e ortopédica, controlado com placebo (n=1050), os doentes receberam Dynastat na dose parentérica inicial de 40 mg IV, seguida de 20 mg duas vezes ao dia, durante um mínimo de 72 horas, em adição ao tratamento base recebido incluindo suplementação com opiáceos controlada pelo doente. A redução de utilização de opiáceos com o tratamento com Dynastat nos dias 2 e 3 foi de 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28%, respetivamente). Esta redução na utilização de opiáceos foi acompanhada por reduções significativas nos sintomas de privação de opiáceos notificados pelos doentes. Demonstrou-se um alívio adicional da dor comparativamente à utilização isolada de opiáceos. Estudos adicionais realizados noutras cirurgias originaram resultados semelhantes. Não existem dados que demonstrem a diminuição dos acontecimentos adversos totais associados ao uso de parecoxib, comparativamente ao placebo, quando utilizado em simultâneo com opiáceos.

Estudos gastrointestinais

Nos estudos de curta duração (7 dias), a incidência de úlceras gastroduodenais ou erosões observadas através de endoscopia em indivíduos saudáveis jovens e idosos (≥ 65 anos de idade) em que se administrou Dynastat (5-21%), embora superior à do placebo (5-12%), foi estatística e significativamente inferior à incidência observada com AINEs (66-90%).

Estudos de segurança pós-operatória na cirurgia de *bypass* da artéria coronária

Em adição às notificações de rotina de acontecimentos adversos, uma comissão independente de peritos especificou previamente categorias de acontecimentos, que depois foram analisadas em dois estudos de segurança controlados por placebo. Nestes ensaios os doentes foram tratados com parecoxib durante, pelo menos, 3 dias seguidos de valdecoxib por via oral durante um período total de 10 a 14 dias. Todos os doentes receberam cuidados de analgesia padronizados durante o tratamento.

Os doentes foram medicados com doses baixas de ácido acetilsalicílico antes da aleatorização e durante os dois estudos na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

O primeiro estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária avaliou os doentes tratados com parecoxib, 40 mg, duas vezes ao dia, por via intravenosa durante um período mínimo de 3 dias, seguido da administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes ao dia (grupo com parecoxib/valdecoxib) (n=311) ou placebo/placebo (n=151), num estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 14 dias. Foram avaliadas 9 categorias pré-especificadas de acontecimentos adversos (acontecimentos cardiovasculares tromboembólicos, pericardite, novos episódios ou exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência/disfunção renal, complicação de úlceras do aparelho gastrointestinal superior, hemorragias *major* não relacionadas com o aparelho gastrointestinal, infeções, complicações pulmonares não infecciosas e morte). No grupo em tratamento com parecoxib/valdecoxib observou-se um aumento significativo ($p<0,05$) da incidência de acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (enfarte do miocárdio, isquémia, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar), comparativamente com o grupo em tratamento com placebo/placebo, durante o período de administração do medicamento por via intravenosa (2,2% e 0,0%, respetivamente), e durante toda a duração do estudo (4,8% e 1,3%, respetivamente). Observou-se um aumento da taxa de complicações das feridas cirúrgicas (a maioria envolvendo a ferida do esterno) com o tratamento parecoxib/valdecoxib.

No segundo estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária, foram avaliadas 4 categorias pré-especificadas de acontecimentos (acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos, disfunção renal/insuficiência renal, úlcera/hemorragia do aparelho gastrointestinal superior, complicação da ferida cirúrgica). Vinte e quatro horas após a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, os doentes foram aleatorizados da seguinte forma: um grupo em tratamento com uma dose inicial de parecoxib sódico de 40 mg por via intravenosa, seguida de uma administração de 20 mg de 12h em 12h durante um período mínimo de 3 dias; seguiu-se depois a administração de 20 mg valdecoxib, de 12h em 12h, por via oral até perfazer 10 dias de tratamento (n=544). Outro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa, seguido da administração de valdecoxib por via oral (n=544). Um terceiro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa seguido de placebo por via oral (n=548). No grupo em tratamento com parecoxib/valdecoxib detetou-se um aumento significativo ($p=0,033$) da incidência de acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (2,0%), comparativamente com o grupo em tratamento com placebo/placebo (0,5%). O tratamento com placebo/valdecoxib esteve associado a um aumento da incidência de acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares em comparação com o tratamento com placebo, mas esta diferença não teve significância estatística. Três dos seis acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares observados no grupo que fez tratamento com placebo/valdecoxib ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes doentes não foram tratados com valdecoxib. Os acontecimentos pré-especificados que ocorreram com maior incidência nos três grupos em tratamento, envolveram a categoria das complicações de feridas cirúrgicas, incluindo as infeções cirúrgicas profundas e a cicatrização da ferida esternal.

Não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo em nenhuma das outras categorias de acontecimentos adversos pré-especificadas (disfunção/insuficiência renal, complicações de úlceras do aparelho gastrointestinal superior ou complicações nas feridas cirúrgicas).

Cirurgia geral

Num estudo na cirurgia ortopédica/geral *major* que envolveu um elevado número de doentes (N=1050), administrou-se uma dose inicial de 40 mg de parecoxib por via intravenosa, seguida da administração de 20 mg de 12 h em 12 h, durante um período mínimo de 3 dias. Após este período, seguiu-se a administração de valdecoxib por via oral (20 mg de 12 h em 12 h) (n=525) até perfazer 10 dias de tratamento. A outro grupo foi administrado placebo por via intravenosa, seguido de placebo por via oral (n=525). Comparando o tratamento com parecoxib/valdecoxib com o tratamento com placebo, após a cirurgia, não foram observadas diferenças significativas no perfil global de segurança, nomeadamente nas quatro categorias pré-especificadas de

acontecimentos descritas anteriormente para o segundo estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

Estudos plaquetários

Numa série de ensaios clínicos realizados com baixas doses reiteradas em indivíduos saudáveis jovens e idosos, a administração de 20 mg e 40 mg de Dynastat duas vezes por dia não apresentou efeito sobre a agregação plaquetária ou hemorragia, comparativamente ao placebo. Nos indivíduos jovens, a administração de 40 mg de Dynastat duas vezes por dia não apresentou efeito clinicamente significativo sobre a inibição da função plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção por via intravenosa ou intramuscular, o parecoxib é rapidamente convertido em valdecoxib, a substância farmacologicamente ativa, através de hidrólise enzimática no fígado.

Absorção

A exposição ao valdecoxib após doses únicas de Dynastat, tal como determinado através da área sob a curva de concentração plasmática vs. o tempo (AUC) e através da concentração máxima (C_{max}), é aproximadamente linear no intervalo de doses clínicas. Após a administração duas vezes ao dia, a AUC e a C_{max} são lineares até 50 mg por via intravenosa e 20 mg por via intramuscular. As concentrações plasmáticas de valdecoxib no estado estacionário foram atingidas no período de 4 dias com administração duas vezes por dia.

Após administração de doses únicas de 20 mg de parecoxib por via intravenosa e intramuscular, a C_{max} do valdecoxib é atingida em cerca de 30 minutos e cerca de 1 hora, respetivamente. A exposição ao valdecoxib foi semelhante em termos de AUC e C_{max} após administração por via intravenosa e intramuscular. A exposição ao parecoxib foi semelhante em termos de AUC após administração por via intravenosa ou intramuscular. A C_{max} média do parecoxib após administração por via intramuscular foi inferior, comparativamente à administração em bólus intravenoso, o que é atribuído à mais lenta absorção extravascular após administração por via intramuscular. Estas diminuições não são consideradas clinicamente significativas uma vez que a C_{max} do valdecoxib é comparável, após administração do parecoxib por via intramuscular e intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição do valdecoxib, após administração por via intravenosa, é aproximadamente de 55 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente de 98% no intervalo de concentrações atingidas com a dose máxima recomendada, 80 mg por dia. O valdecoxib, mas não o parecoxib, é extensivamente distribuído nos eritrócitos.

Biotransformação

O parecoxib, *in vivo*, é rápida e quase completamente convertido em valdecoxib e ácido propiónico, com um tempo de semivida plasmática de aproximadamente 22 minutos. O valdecoxib é eliminado por metabolismo hepático extenso, com envolvimento de diferentes vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P 450 (CYP) 3A4 e CYP2C9 e glucuronoconjugação (cerca de 20%) da parte sulfonamida. No plasma do ser humano foi identificado um metabolito hidroxilado do valdecoxib (através da via do CYP), que é ativo como inibidor da COX-2. Este representa aproximadamente 10% da concentração do valdecoxib; devido à baixa concentração do metabolito, não é de esperar uma contribuição para um efeito clinicamente significativo, após administração de doses terapêuticas de parecoxib.

Eliminação

O valdecoxib é eliminado através de metabolismo hepático, com menos de 5% do valdecoxib na forma não alterada a ser recuperado na urina. O parecoxib na forma inalterada não foi detetado

na urina e apenas ligeiros vestígios foram detetados nas fezes. Cerca de 70% da dose é excretada na urina sob a forma de metabolitos inativos. A depuração plasmática (CL_p) do valdecoxib é de cerca de 6 l/h. Após administração por via intravenosa ou intramuscular de parecoxib, o tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) do valdecoxib é de cerca de 8 horas.

Idosos

Administrou-se Dynastat a 335 doentes idosos (65-96 anos de idade) em ensaios clínicos de farmacocinética e de tratamento. Nos indivíduos idosos saudáveis a depuração oral aparente do valdecoxib apresentou-se diminuída, resultando numa exposição plasmática de valdecoxib superior em cerca de 40%, comparativamente a indivíduos jovens saudáveis. A exposição plasmática do valdecoxib no estado estacionário, quando ajustada para o peso corporal, foi 16% superior na mulher idosa, comparativamente ao homem idoso (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Em doentes com vários graus de compromisso renal foram administrados 20 mg de Dynastat por via intravenosa, sendo o parecoxib rapidamente depurado do plasma. Como a eliminação renal do valdecoxib não é importante para a sua disponibilidade, não foram observadas alterações na depuração do valdecoxib mesmo nos doentes com compromisso renal grave ou nos doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O compromisso hepático moderado não originou redução na taxa ou na extensão da conversão de parecoxib em valdecoxib. Em doentes com compromisso hepático moderado (nível 7-9 da escala *Child-Pugh*), o tratamento deve ser iniciado com metade da dose recomendada de Dynastat e a dose diária máxima deve ser reduzida para 40 mg, uma vez que nestes doentes, a exposição ao valdecoxib foi mais do dobro (130%). Não foram realizados estudos nos doentes com compromisso hepático grave, assim não se recomenda a administração de Dynastat nos doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, ou de toxicidade de dose reiterada com doses correspondentes a 2 vezes a exposição máxima de parecoxib no ser humano. Contudo, nos estudos de toxicidade de dose reiterada realizados no rato e no cão, a exposição sistémica do valdecoxib (metabolito ativo do parecoxib) foi, aproximadamente, de 0,8 vezes a exposição sistémica no indivíduo humano idoso nas doses terapêuticas máximas recomendadas de 80 mg por dia. Doses superiores foram associadas a agravamento e atraso na cura de infeções cutâneas, um efeito provavelmente associado com inibição da COX-2.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, verificou-se a incidência de perdas pós-implantação, reabsorções e atraso no peso corporal do feto em doses que não originaram toxicidade materna em estudos realizados no coelho. No rato não se verificaram efeitos do parecoxib sobre a fertilidade do macho ou da fêmea.

O efeito do parecoxib não foi avaliado na fase final da gravidez nem no período pré e pós-natal.

A administração do parecoxib por via intravenosa a ratos lactantes em doses únicas evidenciou concentrações do parecoxib, valdecoxib e do metabolito ativo do valdecoxib no leite semelhantes às do plasma materno.

O potencial carcinogénico do parecoxib não foi avaliado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidrogenofosfato dissódico

Ácido fosfórico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

Dynastat e os opiáceos não devem ser administrados conjuntamente na mesma seringa.

A utilização da solução injetável de Lactato de Ringer ou da solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer para reconstituição provocará precipitação do parecoxib na solução, por conseguinte **não** é recomendada.

A utilização de água para preparações injetáveis **não** é recomendada, pois a solução final não é isotónica.

Dynastat não deve ser injetado através de um sistema de administração IV que esteja a ser utilizado para administrar outros medicamentos. O sistema de administração IV deverá ser lavado com uma solução de compatibilidade conhecida antes e após a injeção de Dynastat (ver secção 6.6).

A introdução num sistema IV contendo 50 mg/ml de glucose (5%) em solução injetável de Lactato de Ringer ou outras soluções IV não descritas na secção 6.6 não é recomendada, pois pode causar precipitação na solução.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade do produto por reconstituir é 3 anos.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída, a qual não deve ser refrigerada ou congelada, tem sido demonstrada até 24 horas a 25°C. Portanto, 24 horas deve ser considerado o prazo de validade máximo para o produto reconstituído. Contudo, devido à importância do risco de infeção microbiológica para produtos injetáveis, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente a não ser que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Caso estes requisitos não sejam cumpridos, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 12 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro Tipo I incolores (5 ml), com uma rolha de borracha butílica, selados com uma cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) de polipropileno roxo sobre o selo de alumínio.

Dynastat encontra-se disponível em embalagens contendo 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Dynastat tem de ser reconstituído antes da administração. Dynastat não contém conservantes. São necessárias técnicas assépticas para a reconstituição de Dynastat.

Solventes para reconstituição

Os solventes aceitáveis para reconstituição de Dynastat são:

- solução injetável/para perfusão de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%)
- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%)
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%)

Processo de reconstituição

Utilizar técnicas asséticas para reconstituição do liofilizado de parecoxib (sob a forma de parecoxib). Retirar a cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa expondo a parte central da rolha de borracha do frasco para injetáveis de 40 mg de parecoxib. Com uma agulha e seringa estéreis retirar 2 ml de um solvente adequado e, inserindo a agulha através da parte central da rolha de borracha, transferir o solvente para o frasco para injetáveis de 40 mg. Dissolver o pó completamente através de um movimento rotativo suave e inspecionar o produto reconstituído antes de administrar. Todo o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser retirado para uma administração única.

Após a reconstituição, o líquido deve ser uma solução transparente. Dynastat deve ser inspecionado visualmente para detetar partículas ou alteração da cor antes da administração. A solução não deve ser utilizada se apresentar alteração de cor, turvação ou partículas. Dynastat deve ser administrado no prazo de 24 horas após a reconstituição (ver secção 6.3) ou inutilizado.

O produto reconstituído é isotónico.

Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV

Após reconstituição com os solventes adequados, o Dynastat pode **apenas** ser injetado por via intravenosa ou intramuscular, ou num sistema IV contendo:

- solução injetável/para perfusão de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%);
- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%);
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%); ou
- solução injetável de Lactato de Ringer.

Apenas para uma administração única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/209/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 2002
Data da última renovação: 24 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib (como 42,36 mg de parecoxib sódico). Após a reconstituição, a concentração de parecoxib sódico é de 20 mg/ml. Cada 2 ml de pó reconstituído contém 40 mg de parecoxib.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose.

Quando reconstituído na solução de 9 mg/ml cloreto de sódio (0,9%), Dynastat contém aproximadamente 0,44 mmol de sódio por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).
Pó branco a esbranquiçado.

Solvente: solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

No tratamento de curta duração da dor pós-operatória em adultos.

A decisão de prescrever um inibidor seletivo da cicloxigenase-2 (COX-2) deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 40 mg, administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), seguida da administração de 20 mg ou 40 mg de 6 em 6 ou 12 em 12 horas, conforme necessário, não excedendo 80 mg por dia.

Uma vez que o risco cardiovascular dos inibidores específicos da COX-2 pode aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser utilizada a menor dose diária efetiva na menor duração possível. A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada (ver secção 5.1).

Administração concomitante com analgésicos opiáceos

Os analgésicos opiáceos podem ser utilizados concomitantemente com parecoxib, doseando conforme descrito no parágrafo acima. Em todas as avaliações clínicas foi administrado parecoxib em intervalos de tempo fixos enquanto os opiáceos foram administrados conforme a necessidade.

Idosos

Normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes idosos (≥ 65 anos). Contudo, nos doentes idosos com menos de 50 kg de peso, o tratamento deve ser iniciado com metade da dose normalmente recomendada de Dynastat, reduzindo a dose máxima diária para 40 mg (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático grave (nível ≥ 10 na escala *Child-Pugh*) não existe experiência clínica, portanto, nestes doentes está contraindicada a sua utilização (ver secções 4.3 e 5.2). Normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro (níveis 5-6 na escala *Child-Pugh*). Nos doentes com compromisso hepático moderado (níveis 7-9 na escala *Child-Pugh*), o tratamento com Dynastat deve ser iniciado com precaução e com metade da dose normalmente recomendada e a dose máxima diária deve ser reduzida para 40 mg.

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min.) ou nos doentes com predisposição para retenção de fluidos, o parecoxib deve ser iniciado na menor dose recomendada (20 mg) e a função renal dos doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2). Com base nas propriedades farmacocinéticas, não é necessário ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30-80 ml/min.).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Dynastat em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de parecoxib nestes doentes.

Modo de administração

A injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente. A injeção por via intramuscular deve ser administrada lenta e profundamente no músculo. Para instruções de reconstituição deste medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Pode ocorrer precipitação quando Dynastat é combinado em solução com outros medicamentos, pelo que Dynastat não deve ser misturado com qualquer outro medicamento, quer durante a reconstituição como durante a injeção. Nos doentes em que se irá utilizar o mesmo sistema de administração IV para injetar outro medicamento, deverá lavar-se esse sistema de administração IV com uma solução de compatibilidade conhecida antes e após a injeção de Dynastat.

Após reconstituição com os solventes adequados, Dynastat **apenas** pode ser administrado por via IV ou IM, ou num sistema IV contendo:

- solução injetável/para perfusão de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%);
- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%);
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%); ou
- solução injetável de Lactato de Ringer.

A introdução num sistema IV contendo 50 mg/ml de glucose (5%) em solução injetável de Lactato de Ringer ou outras soluções IV não descritas acima **não** é recomendada, pois pode causar precipitação na solução.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Antecedentes de qualquer tipo de reações alérgicas graves a medicamentos, em particular reações alérgicas cutâneas como a síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, ou doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas (ver secções 4.4 e 4.8).

Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

Doentes com antecedentes de broncospasmo, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reações de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores da COX-2.

Mulheres no terceiro trimestre de gravidez ou a amamentar (ver secções 4.6 e 5.3).

Compromisso hepático grave (albumina sérica < 25 g/l ou nível ≥ 10 na escala *Child-Pugh*).

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Tratamento da dor pós-operatória após cirurgia de bypass da artéria coronária (ver secções 4.8 e 5.1).

Doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dynastat foi estudado na cirurgia dentária, ortopédica, ginecológica (principalmente na histerectomia) e de *bypass* da artéria coronária. A experiência noutro tipo de cirurgia é limitada, por exemplo, cirurgia gastrointestinal ou urológica (ver secção 5.1).

Vias de administração que não sejam IV ou IM (por exemplo, intra-articular ou intratecal) não foram estudadas e não devem ser utilizadas.

Devido ao possível aumento de reações adversas com doses elevadas de parecoxib, outros inibidores da COX-2 e AINEs, os doentes tratados com parecoxib deverão ser avaliados após o aumento de dose e, na ausência de um aumento de eficácia, deverão considerar-se outras opções terapêuticas (ver secção 4.2). A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada (ver secção 5.1).

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, abaixo referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com parecoxib.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Cardiovascular

Os inibidores da COX-2 têm sido associados a um risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares e trombóticos quando administrados por um longo período de tempo. Não foi

determinada a magnitude exata do risco associado a uma dose única, assim como a duração exata da terapêutica associada a aumento do risco.

Os doentes com fatores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com parecoxib após uma cuidadosa avaliação (ver secção 5.1).

Deverão tomar-se as medidas apropriadas e deverá considerar-se a descontinuação da terapêutica com parecoxib se existir evidência clínica de deterioração dos sintomas clínicos específicos nestes doentes. Dynastat não foi estudado noutros procedimentos de revascularização cardiovascular, para além da cirurgia de *bypass* da artéria coronária. Estudos realizados noutro tipo de cirurgia, excluindo a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, incluíram doentes com classe I-III de estado físico da *American Society of Anaesthesiology* (ASA).

Ácido acetilsalicílico e outros AINEs

Os inibidores seletivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem atividade antiagregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas antiagregante plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1). Recomenda-se precaução na administração concomitante de Dynastat com a varfarina e outros anticoagulantes orais (ver secção 4.5). O uso concomitante de Dynastat com outros AINEs, exceto o ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

Dynastat pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação (ver secção 5.1). Em casos isolados, foi descrito um agravamento da infeção nos tecidos moles em associação à utilização de AINEs e em estudos não clínicos com Dynastat (ver secção 5.3). Recomenda-se monitorização cuidadosa das incisões para detetar sinais de infeção nos doentes submetidos a cirurgia e tratados com Dynastat.

Gastrointestinal

Em doentes tratados com parecoxib ocorreram complicações no trato gastrointestinal (GI) superior (perfurações, úlceras ou hemorragias [PUHs]), algumas delas com resultados fatais. Aconselha-se precaução nos doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais com AINEs: idosos ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, como ulceração e hemorragia GI, ou doentes sob terapêutica concomitante ácido acetilsalicílico. A classe dos AINEs está igualmente associada ao aumento das complicações GI quando coadministrados com glucocorticoides, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, outros antiagregantes plaquetários, outros AINEs ou doentes que consomem álcool. Existe um risco aumentado de efeitos adversos gastrointestinais (úlceras gastrointestinais ou outras complicações gastrointestinais) quando o parecoxib é administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em doses baixas).

Reações cutâneas

Na vigilância pós-comercialização de doentes a receber parecoxib, foram notificadas reações cutâneas graves (algumas das quais fatais), incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa e síndrome de *Stevens-Johnson*. Adicionalmente, no âmbito da vigilância pós-comercialização, foram notificados casos fatais de necrólise epidérmica tóxica, em doentes a receber valdecoxib (o metabolito ativo do parecoxib) e não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.8). O risco de ocorrência destas reações parece ser superior no início da terapêutica; na maioria dos casos, este tipo de reações surge durante o primeiro mês de tratamento.

O médico deverá tomar as medidas apropriadas para a monitorização de quaisquer reações cutâneas graves decorrentes da terapêutica, nomeadamente, através de consultas adicionais. Os doentes deverão ser aconselhados a contactar o médico caso surja algum sinal de reação cutânea.

A terapêutica com parecoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Sabe-se que as reações cutâneas graves ocorrem com todos os AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2 assim como outros medicamentos. Contudo, a taxa de notificação de acontecimentos cutâneos graves parece ser maior para o valdecoxib (metabolito ativo do parecoxib) comparativamente a outros inibidores seletivos da COX-2. Doentes com história de alergia às sulfonamidas podem apresentar um maior risco de reações cutâneas (ver secção 4.3). Os doentes sem antecedentes de alergia às sulfonamidas também poderão estar em risco de reações cutâneas graves.

Hipersensibilidade

Durante a experiência pós-comercialização com valdecoxib e parecoxib foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia e angiedema) (ver secção 4.8). Algumas destas reações ocorreram em doentes com história de reações do tipo alérgico às sulfonamidas (ver secção 4.3). Deve-se suspender a administração de parecoxib logo que surja o primeiro sinal de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de hipotensão grave logo após a administração de parecoxib, na experiência pós-comercialização com parecoxib. Alguns destes casos ocorreram sem outros sinais de anafilaxia. O médico deve estar preparado para tratar a hipotensão grave.

Retenção de líquidos, edema, renal

Tal como com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, observou-se retenção de líquidos e edema em alguns doentes tratados com parecoxib. Desta forma, o parecoxib deve ser utilizado com precaução em doentes com função cardíaca comprometida, edema pré-existente ou com outras condições predisponentes para, ou agravadas pela, retenção de líquidos, incluindo doentes a receber tratamentos com diuréticos ou com risco de hipovolemia. Se existir uma evidência clínica de deteriorização da condição destes doentes, devem ser tomadas medidas adequadas, incluindo a interrupção do tratamento com parecoxib.

Na vigilância pós-comercialização foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes tratados com parecoxib (ver secção 4.8). Uma vez que a inibição da síntese de prostaglandina pode resultar na deterioração da função renal e em retenção de líquidos, recomenda-se precaução quando Dynastat é administrado a doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2) ou hipertensão, ou nos doentes com função cardíaca ou hepática comprometida ou com outras situações predisponentes para retenção de líquidos.

Recomenda-se precaução no início do tratamento com Dynastat em doentes desidratados. Neste caso, é aconselhável hidratar os doentes antes do início do tratamento com Dynastat.

Hipertensão

Como todos os AINEs, parecoxib pode levar ao aparecimento de novos casos de hipertensão ou ao agravamento da hipertensão pré-existente, podendo qualquer um destes casos contribuir para o aumento da incidência de acontecimentos cardiovasculares. Parecoxib deve ser utilizado com precaução em doentes com hipertensão. A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada durante o início do tratamento com parecoxib e ao longo do mesmo. Se a pressão arterial aumentar significativamente, deve ser considerado um tratamento alternativo.

Compromisso hepático

Recomenda-se precaução na administração de Dynastat nos doentes com compromisso hepático moderado (nível 7-9 na escala de *Child-Pugh*) (ver secção 4.2).

Utilização com anticoagulantes orais

A utilização concomitante de AINEs com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragia. Os anticoagulantes orais incluem a varfarina/cumarínicos e os novos anticoagulantes orais (por ex., apixabano, dabigatrano e rivaroxabano) (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Recomenda-se monitorização do tratamento com anticoagulantes, particularmente durante os primeiros dias após o início do tratamento com Dynastat nos doentes a receber varfarina ou outros anticoagulantes, uma vez que estes doentes apresentam um risco aumentado de complicações hemorrágicas. Por conseguinte, os doentes sob terapêutica com anticoagulantes orais deverão ser monitorizados cuidadosamente em relação ao tempo de protrombina INR, em especial nos primeiros dias de tratamento com parecoxib ou quando a dose de parecoxib é alterada (ver secção 4.4).

Dynastat não apresentou efeito sobre a inibição mediada pelo ácido acetilsalicílico da agregação plaquetária ou do tempo de hemorragia. Ensaios clínicos demonstraram que Dynastat pode ser administrado com doses baixas de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). Nos estudos submetidos, tal como com outros AINEs, demonstrou-se um risco aumentado de ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais quando o parecoxib foi administrado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico em doses baixas, comparativamente ao parecoxib administrado isoladamente (ver secção 5.1).

A administração concomitante de parecoxib e heparina não afetou a farmacodinâmica da heparina (tempo parcial de tromboplastina ativada), comparativamente à heparina isolada.

A inibição das prostaglandinas por AINEs, incluindo inibidores da COX-2, pode diminuir o efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), dos antagonistas da angiotensina II, dos bloqueadores beta e dos diuréticos. Esta interação deve ser tida em consideração nos doentes que recebem parecoxib concomitantemente com inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores beta e diuréticos.

Em doentes idosos, com depleção do volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos), ou com compromisso da função renal, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos COX-2, com IECAs ou antagonistas da Angiotensina II, pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis.

Assim sendo, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com precaução. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e a necessidade de monitorizar a função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e, depois, periodicamente.

Tem sido sugerido que a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e ciclosporina ou tacrolímus aumenta o efeito nefrotóxico da ciclosporina e do tacrolímus devido aos efeitos dos AINEs nas prostaglandinas renais. Recomenda-se a monitorização da função renal quando o parecoxib for administrado concomitantemente com um destes medicamentos.

Dynastat pode ser administrado concomitantemente com analgésicos opiáceos. Em ensaios clínicos, a necessidade diária para opiáceos (medicação de alívio) foi significativamente reduzida aquando da administração concomitante com parecoxib.

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética do parecoxib (ou do seu metabolito ativo, valdecoxib)

O parecoxib é rapidamente hidrolisado no metabolito ativo, valdecoxib. No ser humano, estudos demonstraram que o metabolismo do valdecoxib é predominantemente mediado pela via das isoenzimas CYP3A4 e 2C9.

A exposição plasmática (AUC e C_{max}) do valdecoxib aumentou (62% e 19%, respetivamente) quando administrado concomitantemente com o fluconazol (predominantemente um inibidor da CYP2C9), indicando que a dose do parecoxib deverá ser reduzida nos doentes a receber tratamento com fluconazol.

A exposição plasmática (AUC e C_{max}) do valdecoxib aumentou (38% e 24%, respetivamente) quando administrado concomitantemente com o cetoconazol (inibidor da CYP3A4), no entanto, normalmente não é necessário ajuste da dose nos doentes tratados com cetoconazol.

O efeito da indução enzimática não foi estudado. O metabolismo do valdecoxib pode aumentar quando administrado concomitantemente com indutores enzimáticos, como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina ou dexametasona.

Efeitos do parecoxib (ou do seu metabolito ativo, valdecoxib) sobre a farmacocinética de outros medicamentos

O tratamento com valdecoxib (40 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias) originou um aumento de 3 vezes as concentrações plasmáticas do dextrometorfano (substrato da CYP2D6).

Recomenda-se portanto precaução na administração concomitante de Dynastat com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que apresentem uma margem terapêutica estreita (por exemplo, flecainida, propafenona, metoprolol).

A exposição plasmática de 40 mg de omeprazol (substrato da CYP2C19), uma vez por dia, foi aumentada em 46% após a administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes por dia, durante 7 dias, enquanto que a exposição plasmática do valdecoxib não foi afetada. Estes resultados indicam que o valdecoxib, apesar de não ser metabolizado pela CYP2C19, pode ser um inibidor desta isoenzima. Por esta razão, recomenda-se precaução quando se administrar Dynastat com medicamentos que sejam substratos da CYP2C19 (por exemplo, fenitoína, diazepam ou imipramina).

Em dois estudos de interação farmacocinética realizados em doentes com artrite reumatoide a receber uma dose estável semanal de metotrexato (5–20 mg/semana, como dose única por via oral ou intramuscular), verificou-se que a administração oral do valdecoxib (10 mg duas vezes por dia ou 40 mg duas vezes por dia), teve pouco ou nenhum efeito nas concentrações plasmáticas do metotrexato no estado estacionário. Contudo, aconselha-se precaução ao administrar metotrexato em simultâneo com AINEs, uma vez que a administração de AINEs pode resultar num aumento dos níveis plasmáticos do metotrexato. Na administração concomitante de parecoxib e metotrexato, deve ser considerada a monitorização adequada da toxicidade relacionada com o metotrexato.

A administração concomitante do valdecoxib e do lítio originou uma diminuição significativa na depuração sérica (25%) e na depuração renal (30%) do lítio, com uma exposição sérica superior em 34%, comparativamente ao lítio isolado. Nos doentes a receber lítio, a concentração sérica de lítio deve ser cuidadosamente monitorizada quando o tratamento com parecoxib é iniciado ou alterado.

A administração concomitante do valdecoxib com glibenclamida (substrato da CYP3A4) não afetou a farmacocinética (exposição) nem a farmacodinâmica (níveis de glucose sanguínea ou de insulina) da glibenclamida.

Anestésicos injetáveis

A administração concomitante de 40 mg de parecoxib por via intravenosa com propofol (substrato do CYP2C9) ou midazolam (substrato do CYP3A4) não afetou a farmacocinética (metabolismo e exposição) nem a farmacodinâmica (efeitos na eletroencefalografia (EEG), testes psicomotores e o acordar da sedação) do propofol por via intravenosa ou do midazolam por via intravenosa. Adicionalmente, a administração concomitante do valdecoxib não teve efeito clinicamente significativo no metabolismo hepático ou intestinal mediado pelo CYP3A4 do midazolam administrado por via oral. A administração de 40 mg de parecoxib por via intravenosa não apresentou efeito significativo na farmacocinética quer do fentanil por via intravenosa quer do alfentanil por via intravenosa (substratos do CYP3A4).

Anestésicos inalados

Não foram realizados estudos formais de interações. Em estudos de cirurgia, em que se administrou parecoxib no período pré-operatório, não se observou evidência de interação farmacodinâmica nos doentes em que foi administrado parecoxib e agentes anestésicos inalados, óxido nítrico e isoflurano (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Parecoxib poderá provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante o último trimestre de gravidez porque, tal como outros medicamentos que inibem as prostaglandinas, pode causar encerramento prematuro do canal arterial ou inércia uterina (ver secções 4.3, 5.1 e 5.3).

A utilização de AINEs durante o segundo ou terceiro trimestres de gravidez pode causar disfunção renal fetal, podendo resultar numa redução do volume de líquido amniótico ou, em casos graves, em oligohidrânio. Estes efeitos podem ocorrer imediatamente após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. Grávidas que tomem AINEs devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto ao volume de líquido amniótico.

Dynastat é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.3).

Não existe informação adequada sobre a administração de parecoxib na mulher grávida ou durante o trabalho de parto. Contudo, a inibição da síntese das prostaglandinas pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados obtidos dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Foi demonstrado que em animais a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas, incluindo parecoxib, tem como consequência o aumento de perda pré e pós-implantação e da mortalidade embrio-fetal (ver secções 5.1 e 5.3). Durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, Dynastat não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário.

Amamentação

A administração de uma única dose de parecoxib a mulheres a amamentar, após o parto por cesariana, resultou na transferência de uma quantidade relativamente pequena de parecoxib e do seu metabolito ativo valdecoxib para o leite humano. Isto traduziu-se numa dose relativamente pequena para o bebé (aproximadamente 1% da dose materna ajustada ao peso). Dynastat não deve ser administrado em mulheres a amamentar (ver secção 4.3).

Fertilidade

Tal como com outros fármacos que inibem a cicloxigenase/síntese das prostaglandinas, a administração de Dynastat não está recomendada na mulher que deseje engravidar (ver secções 4.3, 5.1 e 5.3).

De acordo com o mecanismo de ação, a utilização de AINEs pode atrasar ou impedir a rutura dos folículos do ovário, facto que foi associado à infertilidade reversível em algumas mulheres. No caso das mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou cuja infertilidade está sob investigação, deve considerar-se a interrupção de AINEs, incluindo Dynastat.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que sintam tonturas, vertigens ou sonolência após ser administrado Dynastat devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais comum com Dynastat é a náusea. As reações mais graves ocorrem pouco frequentemente a raramente, e incluem acontecimentos cardiovasculares como enfarte do miocárdio e hipotensão grave, bem como acontecimentos de hipersensibilidade tais como anafilaxia, angiedema e reações cutâneas graves. Após a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, os doentes em quem se administrou Dynastat apresentam um risco superior de reações adversas, tais como acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC)/acidente isquémico transitório, embolia pulmonar e trombose venosa profunda; ver secções 4.3 e 5.1), infeções cirúrgicas profundas e complicações na cicatrização da ferida esternal.

Lista tabular das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas em doentes que receberam parecoxib (N=5402) em 28 ensaios clínicos controlados por placebo. As notificações da experiência pós-comercialização foram classificadas como “frequência desconhecida” uma vez que as respetivas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, de acordo com a terminologia MedDRA.

Frequência de reações adversas medicamentosas				
<u>Muito frequentes</u> (≥1/10)	<u>Frequentes</u> (≥1/100 a <1/10)	<u>Pouco frequentes</u> (≥1/1000 a <1/100)	<u>Raras</u> (≥1/10000 a <1/1000)	<u>Desconhecida</u>
<u>Infeções e infestações</u>				
	Faringites, osteíte alveolar (alvéolo seco)	Drenagem anormal de serosidade a nível da ferida do esterno, infecção de feridas		
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>				
	Anemia pós-operatória	Trombocitopenia		
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
			Reação anafilactoide	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>				
	Hipocaliemia	Hiperglicemia, anorexia		
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>				
	Agitação, insónia,			
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
	Hipostesia, tontura	Alterações vasculares cerebrais		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>				
		Dor de ouvido		
<u>Cardiopatias</u>				
		Enfarte do miocárdio, bradicardia		Colapso circulatório, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
<u>Vasculopatias</u>				
	Hipertensão, hipotensão	Hipertensão (agravada), hipotensão ortostática		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
	Insuficiência respiratória	Embolia pulmonar		Dispneia
<u>Doenças gastrointestinais</u>				
Náuseas	Dor abdominal, vômitos, obstipação, dispepsia, flatulência	Ulceração gastroduodenal, doença de refluxo gastroesofágico, xerostomia, ruídos gastrointestinais anómalos	Pancreatite, esofagite, edema da boca (inchaço perioral)	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>				
	Prurido, hiperhidrose	Equimose, erupção cutânea, urticária		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite exfoliativa

Frequência de reações adversas medicamentosas				
<i>Muito frequentes</i> (≥1/10)	<i>Frequentes</i> (≥1/100 a <1/10)	<i>Pouco frequentes</i> (≥1/1000 a <1/100)	<i>Raras</i> (≥1/10000 a <1/1000)	<i>Desconhecida</i>
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>				
	Dor lombar	Artralgia		
<u>Doenças renais e urinárias</u>				
	Oligúria		Insuficiência renal aguda	Insuficiência renal
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>				
	Edema periférico	Astenia, dor no local da injeção, reação no local da injeção		Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e angioedema
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>				
	Creatinemia aumentada	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada, AST aumentada, ALT aumentada, azoto ureico do sangue aumentado		
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>				
		Complicações pós-procedimento (pele)		

Descrição de reações adversas selecionadas

Durante a experiência pós-comercialização foi notificada necrólise epidérmica tóxica associada à utilização do valdecoxib, não podendo ser excluída a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.4). Adicionalmente, as seguintes reações adversas graves raras foram notificadas em associação à utilização de AINEs, e não podem ser excluídas para Dynastat: broncospasmo e hepatite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os casos notificados de sobredosagem com parecoxib foram associados a reações adversas também descritas com as doses recomendadas de parecoxib.

No caso de sobredosagem, devem ser proporcionados aos doentes cuidados médicos de suporte e sintomáticos. O valdecoxib não é removido por hemodiálise. A diurese ou a alcalinização da urina podem não ser úteis, devido à elevada ligação do valdecoxib às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-inflamatórios e antirreumáticos; Coxibs, código ATC: M01AH04

O parecoxib é um pró-farmaco do valdecoxib. O valdecoxib é um inibidor seletivo da COX-2 dentro do intervalo de dose terapêutica. A ciclooxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que se demonstrou ser induzida como resposta a estímulos pró-inflamatórios e é tida como primeiramente responsável pela síntese de prostanoídes mediadores da dor, inflamação e febre. A COX-2 encontra-se também envolvida na ovulação, implantação e no encerramento do canal arterial, regulação da função renal e funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização da úlcera. A COX-2 foi identificada nos tecidos envolventes de úlceras gástricas no homem, mas a sua importância na cicatrização da úlcera não está ainda estabelecida.

A diferença na atividade antiagregante plaquetária entre alguns AINEs inibidores da COX-1 e inibidores seletivos da COX-2 poderá ser de relevância clínica em doentes com risco de reações tromboembólicas. Os inibidores seletivos da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e possivelmente, da endotelial) sem afetar o tromboxano das plaquetas. Ainda não foi estabelecida a relevância clínica destas observações.

O parecoxib tem sido utilizado em várias cirurgias *major* e *minor*. A eficácia de Dynastat foi estabelecida em estudos de dor em cirurgia dentária, ginecológica (histerectomia), ortopédica (substituição da anca e joelho) e de *bypass* da artéria coronária. O primeiro efeito analgésico perceptível ocorreu em 7-13 minutos, com analgesia com significado clínico demonstrada em 23-39 minutos e um efeito máximo nas 2 horas após a administração de doses únicas de 40 mg de Dynastat por via intravenosa ou intramuscular. A amplitude do efeito analgésico da dose de 40 mg foi comparável à obtida com a administração de 60 mg de ceterolac por via intramuscular ou 30 mg de ceterolac por via intravenosa. Após administração de uma dose única, a duração da analgesia dependeu da dose e do modelo clínico de dor, e variou de 6 a mais que 12 horas.

Utilização de parecoxib superior a 3 dias

A maioria dos ensaios foi concebida para tratamento com parecoxib até 3 dias. Os dados de 3 ensaios aleatorizados, controlados por placebo quando os protocolos permitiam o tratamento com parecoxib durante >3 dias, foram agrupados e analisados. Na análise agrupada de 676 doentes, 318 receberam placebo e 358 receberam parecoxib. Dos doentes tratados com parecoxib, 317 doentes receberam parecoxib até 4 dias, 32 doentes até 5 dias, enquanto apenas 8 doentes foram tratados até 6 dias e 1 doente durante 7 dias ou mais. Dos doentes tratados com placebo, 270 doentes receberam placebo até 4 dias, 43 doentes até 5 dias, enquanto que apenas 3 doentes foram tratados até 6 dias e 2 doentes durante 7 dias ou mais. Ambos os grupos tinham características demográficas semelhantes. A duração média (DP) do tratamento foi de 4,1 (0,4) dias para o parecoxib e de 4,2 (0,5) dias para o placebo, o intervalo foi de 4-7 dias para

o parecoxib e de 4-9 dias para o placebo. A ocorrência de acontecimentos adversos nos doentes a receber parecoxib durante 4-7 dias (mediana da duração de 4 dias) foi baixa após o Dia 3 do tratamento e semelhante à observada no grupo do placebo.

Efeito poupador de opiáceos

Num estudo em cirurgia geral e ortopédica, controlado com placebo (n=1050), os doentes receberam Dynastat na dose parentérica inicial de 40 mg IV, seguida de 20 mg duas vezes ao dia, durante um mínimo de 72 horas, em adição ao tratamento base recebido incluindo suplementação com opiáceos controlada pelo doente. A redução de utilização de opiáceos com o tratamento com Dynastat nos dias 2 e 3 foi de 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28%, respetivamente). Esta redução na utilização de opiáceos foi acompanhada por reduções significativas nos sintomas de privação de opiáceos notificados pelos doentes. Demonstrou-se um alívio adicional da dor comparativamente à utilização isolada de opiáceos. Estudos adicionais realizados noutras cirurgias originaram resultados semelhantes. Não existem dados que demonstrem a diminuição dos acontecimentos adversos totais associados ao uso de parecoxib, comparativamente ao placebo, quando utilizado em simultâneo com opiáceos.

Estudos gastrointestinais

Nos estudos de curta duração (7 dias), a incidência de úlceras gastroduodenais ou erosões observadas através de endoscopia em indivíduos saudáveis jovens e idosos (≥ 65 anos de idade) em que se administrou Dynastat (5-21%), embora superior à do placebo (5-12%), foi estatística e significativamente inferior à incidência observada com AINEs (66-90%).

Estudos de segurança pós-operatória na cirurgia de *bypass* da artéria coronária

Em adição às notificações de rotina de acontecimentos adversos, uma comissão independente de peritos especificou previamente categorias de acontecimentos, que depois foram analisadas em dois estudos de segurança controlados por placebo. Nestes ensaios os doentes foram tratados com parecoxib durante, pelo menos, 3 dias seguidos de valdecoxib por via oral durante um período total de 10 a 14 dias. Todos os doentes receberam cuidados de analgesia padronizados durante o tratamento.

Os doentes foram medicados com doses baixas de ácido acetilsalicílico antes da aleatorização e durante os dois estudos na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

O primeiro estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária avaliou os doentes tratados com parecoxib, 40 mg, duas vezes ao dia, por via intravenosa durante um período mínimo de 3 dias, seguido da administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes ao dia (grupo com parecoxib/valdecoxib) (n=311) ou placebo/placebo (n=151), num estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 14 dias. Foram avaliadas 9 categorias pré-especificadas de acontecimentos adversos (acontecimentos cardiovasculares tromboembólicos, pericardite, novos episódios ou exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência/disfunção renal, complicação de úlceras do aparelho gastrointestinal superior, hemorragias *major* não relacionadas com o aparelho gastrointestinal, infeções, complicações pulmonares não infecciosas e morte). No grupo em tratamento com parecoxib/valdecoxib observou-se um aumento significativo ($p<0,05$) da incidência de acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (enfarte do miocárdio, isquémia, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar), comparativamente com o grupo em tratamento com placebo/placebo, durante o período de administração do medicamento por via intravenosa (2,2% e 0,0%, respetivamente), e durante toda a duração do estudo (4,8% e 1,3%, respetivamente). Observou-se um aumento da taxa de complicações das feridas cirúrgicas (a maioria envolvendo a ferida do esterno) com o tratamento parecoxib/valdecoxib.

No segundo estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária, foram avaliadas 4 categorias pré-especificadas de acontecimentos (acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos, disfunção renal/insuficiência renal, úlcera/hemorragia do aparelho gastrointestinal superior, complicação da ferida cirúrgica). Vinte e quatro horas após a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, os

doentes foram aleatorizados da seguinte forma: um grupo em tratamento com uma dose inicial de parecoxib sódico de 40 mg por via intravenosa, seguida de uma administração de 20 mg de 12h em 12h durante um período mínimo de 3 dias; seguiu-se depois a administração de 20 mg valdecoxib, de 12h em 12h, por via oral até perfazer 10 dias de tratamento (n=544). Outro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa, seguido da administração de valdecoxib por via oral (n=544). Um terceiro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa seguido de placebo por via oral (n=548). No grupo em tratamento com parecoxib/valdecoxib detetou-se um aumento significativo ($p=0,033$) da incidência de acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (2,0%), comparativamente com o grupo em tratamento com placebo/placebo (0,5%). O tratamento com placebo/valdecoxib esteve associado a um aumento da incidência de acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares em comparação com o tratamento com placebo, mas esta diferença não teve significância estatística. Três dos seis acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares observados no grupo que fez tratamento com placebo/valdecoxib ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes doentes não foram tratados com valdecoxib. Os acontecimentos pré-especificados que ocorreram com maior incidência nos três grupos em tratamento, envolveram a categoria das complicações de feridas cirúrgicas, incluindo as infeções cirúrgicas profundas e a cicatrização da ferida esternal.

Não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo em nenhuma das outras categorias de acontecimentos adversos pré-especificadas (disfunção/insuficiência renal, complicações de úlceras do aparelho gastrointestinal superior ou complicações nas feridas cirúrgicas).

Cirurgia geral

Num estudo na cirurgia ortopédica/geral *major* que envolveu um elevado número de doentes (N=1050), administrou-se uma dose inicial de 40 mg de parecoxib por via intravenosa, seguida da administração de 20 mg de 12 h em 12 h, durante um período mínimo de 3 dias. Após este período, seguiu-se a administração de valdecoxib por via oral (20 mg de 12 h em 12 h) (n=525) até perfazer 10 dias de tratamento. A outro grupo foi administrado placebo por via intravenosa, seguido de placebo por via oral (n=525). Comparando o tratamento com parecoxib/valdecoxib com o tratamento com placebo, após a cirurgia, não foram observadas diferenças significativas no perfil global de segurança, nomeadamente nas quatro categorias pré-especificadas de acontecimentos descritas anteriormente para o segundo estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

Estudos plaquetários

Numa série de ensaios clínicos realizados com baixas doses reiteradas em indivíduos saudáveis jovens e idosos, a administração de 20 mg e 40 mg de Dynastat duas vezes por dia não apresentou efeito sobre a agregação plaquetária ou hemorragia, comparativamente ao placebo. Nos indivíduos jovens, a administração de 40 mg de Dynastat duas vezes por dia não apresentou efeito clinicamente significativo sobre a inibição da função plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção por via intravenosa ou intramuscular, o parecoxib é rapidamente convertido em valdecoxib, a substância farmacologicamente ativa, através de hidrólise enzimática no fígado.

Absorção

A exposição ao valdecoxib após doses únicas de Dynastat, tal como determinado através da área sob a curva de concentração plasmática vs. o tempo (AUC) e através da concentração máxima (C_{max}), é aproximadamente linear no intervalo de doses clínicas. Após a administração duas vezes ao dia, a AUC e a C_{max} são lineares até 50 mg por via intravenosa e 20 mg por via intramuscular. As concentrações plasmáticas de valdecoxib no estado estacionário foram atingidas no período de 4 dias com administração duas vezes por dia.

Após administração de doses únicas de 20 mg de parecoxib por via intravenosa e intramuscular, a C_{max} do valdecoxib é atingida em cerca de 30 minutos e cerca de 1 hora, respetivamente. A exposição ao valdecoxib foi semelhante em termos de AUC e C_{max} após administração por via intravenosa e intramuscular. A exposição ao parecoxib foi semelhante em termos de AUC após administração por via intravenosa ou intramuscular. A C_{max} média do parecoxib após administração por via intramuscular foi inferior, comparativamente à administração em bólus intravenoso, o que é atribuído à mais lenta absorção extravascular após administração por via intramuscular. Estas diminuições não são consideradas clinicamente significativas uma vez que a C_{max} do valdecoxib é comparável, após administração do parecoxib por via intramuscular e intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição do valdecoxib, após administração por via intravenosa, é aproximadamente de 55 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente de 98% no intervalo de concentrações atingidas com a dose máxima recomendada, 80 mg por dia. O valdecoxib, mas não o parecoxib, é extensivamente distribuído nos eritrócitos.

Biotransformação

O parecoxib, *in vivo*, é rápida e quase completamente convertido em valdecoxib e ácido propiónico, com um tempo de semivida plasmática de aproximadamente 22 minutos. O valdecoxib é eliminado por metabolismo hepático extenso, com envolvimento de diferentes vias, incluindo as isoenzimas do citocromo P 450 (CYP) 3A4 e CYP2C9 e glucuronoconjugação (cerca de 20%) da parte sulfonamida. No plasma do ser humano foi identificado um metabolito hidroxilado do valdecoxib (através da via do CYP), que é ativo como inibidor da COX-2. Este representa aproximadamente 10% da concentração do valdecoxib; devido à baixa concentração do metabolito, não é de esperar uma contribuição para um efeito clinicamente significativo, após administração de doses terapêuticas de parecoxib.

Eliminação

O valdecoxib é eliminado através de metabolismo hepático, com menos de 5% do valdecoxib na forma não alterada a ser recuperado na urina. O parecoxib na forma inalterada não foi detetado na urina e apenas ligeiros vestígios foram detetados nas fezes. Cerca de 70% da dose é excretada na urina sob a forma de metabolitos inativos. A depuração plasmática (CL_p) do valdecoxib é de cerca de 6 l/h. Após administração por via intravenosa ou intramuscular de parecoxib, o tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) do valdecoxib é de cerca de 8 horas.

Idosos

Administrou-se Dynastat a 335 doentes idosos (65-96 anos de idade) em ensaios clínicos de farmacocinética e de tratamento. Nos indivíduos idosos saudáveis a depuração oral aparente do valdecoxib apresentou-se diminuída, resultando numa exposição plasmática de valdecoxib superior em cerca de 40%, comparativamente a indivíduos jovens saudáveis. A exposição plasmática do valdecoxib no estado estacionário, quando ajustada para o peso corporal, foi 16% superior na mulher idosa, comparativamente ao homem idoso (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Em doentes com vários graus de compromisso renal foram administrados 20 mg de Dynastat por via intravenosa, sendo o parecoxib rapidamente depurado do plasma. Como a eliminação renal do valdecoxib não é importante para a sua disponibilidade, não foram observadas alterações na depuração do valdecoxib mesmo nos doentes com compromisso renal grave ou nos doentes sujeitos a diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O compromisso hepático moderado não originou redução na taxa ou na extensão da conversão de parecoxib em valdecoxib. Em doentes com compromisso hepático moderado (nível 7-9 da

escala *Child-Pugh*), o tratamento deve ser iniciado com metade da dose recomendada de Dynastat e a dose diária máxima deve ser reduzida para 40 mg, uma vez que nestes doentes, a exposição ao valdecoxib foi mais do dobro (130%). Não foram realizados estudos nos doentes com compromisso hepático grave, assim não se recomenda a administração de Dynastat nos doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, ou de toxicidade de dose reiterada com doses correspondentes a 2 vezes a exposição máxima de parecoxib no ser humano. Contudo, nos estudos de toxicidade de dose reiterada realizados no rato e no cão, a exposição sistémica do valdecoxib (metabolito ativo do parecoxib) foi, aproximadamente, de 0,8 vezes a exposição sistémica no indivíduo humano idoso nas doses terapêuticas máximas recomendadas de 80 mg por dia. Doses superiores foram associadas a agravamento e atraso na cura de infeções cutâneas, um efeito provavelmente associado com inibição da COX-2.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, verificou-se a incidência de perdas pós-implantação, reabsorções e atraso no peso corporal do feto em doses que não originaram toxicidade materna em estudos realizados no coelho. No rato não se verificaram efeitos do parecoxib sobre a fertilidade do macho ou da fêmea.

O efeito do parecoxib não foi avaliado na fase final da gravidez nem no período pré e pós-natal.

A administração do parecoxib por via intravenosa a ratos lactantes em doses únicas evidenciou concentrações do parecoxib, valdecoxib e do metabolito ativo do valdecoxib no leite semelhantes às do plasma materno.

O potencial carcinogénico do parecoxib não foi avaliado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Hidrogenofosfato dissódico

Ácido fosfórico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Solvente

Cloreto de sódio

Ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

Dynastat e os opiáceos não devem ser administrados conjuntamente na mesma seringa.

A utilização da solução injetável de Lactato de Ringer ou da solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer para reconstituição provocará precipitação do parecoxib na solução, por conseguinte **não** é recomendada.

A utilização de água para preparações injetáveis **não** é recomendada, pois a solução final não é isotónica.

Dynastat não deve ser injetado através de um sistema de administração IV que esteja a ser utilizado para administrar outros medicamentos. O sistema de administração IV deverá ser lavado com uma solução de compatibilidade conhecida antes e após a injeção de Dynastat (ver secção 6.6).

A introdução num sistema IV contendo 50 mg/ml de glucose (5%) em solução injetável de Lactato de Ringer ou outras soluções IV não descritas na secção 6.6 não é recomendada, pois pode causar precipitação na solução.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade do produto por reconstituir é 3 anos.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída, a qual não deve ser refrigerada ou congelada, tem sido demonstrada até 24 horas a 25°C. Portanto, 24 horas deve ser considerado o prazo de validade máximo para o produto reconstituído. Contudo, devido à importância do risco de infeção microbiológica para produtos injetáveis, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente a não ser que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Caso estes requisitos não sejam cumpridos, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 12 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação antes da reconstituição.

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injectáveis de parecoxib sódico

Frascos para injetáveis de vidro Tipo I incolores (5 ml), com uma rolha de borracha butílica, selados com uma cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) de polipropileno roxo sobre o selo de alumínio.

Ampolas de solvente

Ampola de 2 ml: vidro neutro incolor, Tipo I.

Dynastat é fornecido num frasco para injetáveis esterilizado, de dose única, que é acondicionado juntamente com uma ampola de 2 ml de capacidade, com um volume de enchimento de 2 ml de solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%), (ver seguidamente as diferentes apresentações).

Apresentações

Embalagem de 1 + 1: contém 1 frasco para injetáveis com pó e 1 ampola com 2 ml de solvente.

Embalagem de 3 + 3: contém 3 frascos para injetáveis com pó e 3 ampolas com 2 ml de solvente.

Embalagem de 5 + 5: contém 5 frascos para injetáveis com pó e 5 ampolas com 2 ml de solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Dynastat tem de ser reconstituído antes da administração. Dynastat não contém conservantes. São necessárias técnicas assépticas para a reconstituição de Dynastat.

Solventes para reconstituição

Reconstituir Dynastat 40 mg com 2 ml de solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%).

Os outros **únicos** solventes aceitáveis para reconstituição são:

- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%)
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%)

Processo de reconstituição

Utilizar técnicas asséticas para reconstituição do liofilizado de parecoxib (sob a forma de parecoxib). Retirar a cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa expondo a parte central da rolhade borracha do frasco para injetáveis de 40 mg de parecoxib. Com uma agulha e seringa estéreis retirar 2 ml de um solvente adequado e, inserindo a agulha através da parte central da rolha de borracha, transferir o solvente para o frasco para injetáveis de 40 mg. Dissolver o pó completamente através de um movimento rotativo suave e inspecionar o produto reconstituído antes de administrar. Todo o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser retirado para uma administração única.

Após a reconstituição, o líquido deve ser uma solução transparente. Dynastat deve ser inspecionado visualmente para detetar partículas ou coloração antes da administração. A solução não deve ser utilizada se apresentar alteração da cor, turvação ou partículas. Dynastat deve ser administrado no prazo de 24 horas após a reconstituição (ver secção 6.3) ou inutilizado.

O produto reconstituído é isotónico.

Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV

Após reconstituição com os solventes adequados, o Dynastat pode **apenas** ser injetado por via intravenosa ou intramuscular ou num sistema IV contendo:

- solução injetável/para perfusão de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%);
- solução para perfusão de 50 mg/ml de glucose (5%);
- solução injetável/para perfusão de 4,5 mg/ml de cloreto de sódio (0,45%) e de 50 mg/ml de glucose (5%); ou
- solução injetável de Lactato de Ringer.

Apenas para uma administração única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/209/006-008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 2002

Data da última renovação: 24 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>

