



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

**Título del Documento de Producto:** Parecoxib sódico  
**Fecha de la última revisión:** 14 de Agosto de 2018  
**Fecha Efectiva:** 01 Noviembre 2019  
**CDS Versión:** 15.0

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

DYNASTAT® IM/IV.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo liofilizado para solución inyectable.

### 4. DATOS CLÍNICOS.

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas.

Parecoxib está indicado en el manejo a corto plazo del dolor agudo posoperatorio en adultos.

#### 4.2. Posología y método de administración.

Parecoxib puede administrarse IV o IM como una sola dosis o dosis múltiples de manera regular o según se requiera. Después del inicio del tratamiento, debe ajustarse la dosis con base en la respuesta del paciente. Los estudios clínicos con parecoxib fueron realizados utilizando 7 días de tratamiento. Parecoxib está indicado únicamente en pacientes con necesidad de tratamiento parenteral y en pacientes en quienes no puede obtenerse beneficio similar con un tratamiento oral alterno. Se recomienda que los pacientes cambien a un tratamiento oral alterno tan pronto como sea clínicamente indicado.

Debido a que el riesgo cardiovascular (CV) de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) puede aumentar con la dosis y duración de la exposición, deberá emplearse la duración más corta posible y la dosis diaria eficaz más baja.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

**CONFIDENCIAL PFIZER**

Sin embargo, aún no se ha evaluado la relevancia de estos hallazgos para la utilización a corto plazo de parecoxib en entornos postoperatorios. Los pacientes diagnosticados con hiperlipidemia y/o diabetes y/o fumadores deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja y la duración máxima del tratamiento para estos pacientes no debe exceder los 7 días.

- **Prevención o Reducción del Dolor Postoperatorio:** La dosis recomendada es 40 mg administrada vía IV o IM (pero preferiblemente IV) 30-45 minutos antes de la incisión quirúrgica. Podría requerirse medicación continua con parecoxib postoperatoriamente para obtener el efecto analgésico adecuado.
- **Utilización Concomitante con Analgésicos Opioides:** Los analgésicos opioides pueden utilizarse concurrentemente con parecoxib, a las dosis descritas anteriormente. En ensayos clínicos, el requerimiento diario de opioides fue significativamente reducido (20-40%) cuando se coadministraban con parecoxib. El efecto óptimo se logra cuando parecoxib se administra antes de los opioides. En todas las evaluaciones clínicas parecoxib fue administrado a intervalos fijos mientras los opioides se administraban según necesidad (PRN).

**Ancianos:** Generalmente no es necesario realizar ajustes de la dosis. Sin embargo, en pacientes adultos mayores que pesan menos de 50 kg, se aconseja reducir la dosis inicial de parecoxib en 50%. La dosis diaria máxima debe reducirse a 40 mg en pacientes adultos mayores que pesan menos de 50 kg.

**Insuficiencia Hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). El tratamiento con parecoxib debe iniciarse con la dosis más baja recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la utilización de parecoxib en estos pacientes.

**Insuficiencia Renal:** En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/minuto) o en pacientes predispuestos a retener líquidos, parecoxib debe iniciarse con la dosis más baja recomendada y controlar estrictamente la función renal.

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

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

### 4.3. Contraindicaciones.

Parecoxib está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.
- Pacientes que han demostrado reacciones alérgicas a las sulfonamidas.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

- Pacientes que han experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, asma, urticaria u otras reacciones alérgicas después de tomar ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores específicos de COX-2.
- Parecoxib está contraindicado para el tratamiento de dolores postoperatorios inmediatamente después de cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG) y no debe utilizarse en este entorno.
- Insuficiencia hepática severa.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y/o antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Arteriopatía periférica, hipertensión y/o disfunción ventricular izquierda.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre del embarazo y lactancia.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización.**

##### **Administración por vías diferentes a IV o IM.**

Los modos diferentes de administración a IV o IM (por ejemplo, intraarticular, intratecal) no se han estudiado y no deberán utilizarse.

##### **Efectos Cardiovasculares.**

Los inhibidores de COX-2, de los cuales parecoxib es uno de ellos, se han asociado con aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares o trombóticos cuando se toman por periodos prolongados. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgos CV corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa inicial incrementada. La magnitud exacta del riesgo asociado con una sola dosis no se ha determinado, ni la duración exacta del tratamiento asociado con el aumento del riesgo.

Dos estudios separados, en cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG), mostraron que los pacientes que estaban recibiendo parecoxib durante un mínimo de 3 días seguidos por valdecoxib oral (el metabolito activo de parecoxib) durante 7 a 14 días, tuvieron aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (por ejemplo, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) comparados con los que estaban recibiendo placebo (ver sección 5.1 – **Propiedades Farmacodinámicas**). Parecoxib por tanto está contraindicado para el tratamiento del dolor postoperatorio inmediatamente después de cirugía CABG.

### **Efectos Gastrointestinales (GI).**

Se han presentado perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales (GI) superiores en pacientes tratados con parecoxib. La mayoría de los pacientes en riesgo de desarrollar estos tipos de complicaciones GI con AINEs son los adultos mayores, pacientes con enfermedad cardiovascular, o pacientes con historia o enfermedad activa, como ulceraciones, sangrados o condiciones inflamatorias; o pacientes a los que se les administra concomitantemente aspirina. Los AINEs se asocian con el incremento de complicaciones GI cuando son coadministrados con corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros medicamentos antiplaquetarios, otros AINES o pacientes que ingieren alcohol, sin embargo, no hay datos clínicos específicos de parecoxib.

### **Efectos sobre la Piel.**

Valdecoxib, el metabolito activo de parecoxib, contiene un metabolito sulfonamida y los pacientes con antecedentes conocidos de alergia a la sulfonamida pueden estar en mayor riesgo de reacciones cutáneas. Los pacientes sin antecedentes de alergia a la sulfonamida pueden también estar en riesgo de reacciones cutáneas serias.

Las reacciones cutáneas serias, incluido el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado en la vigilancia poscomercialización en pacientes que estaban recibiendo parecoxib. Además se ha reportado necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que estaban recibiendo valdecoxib. Se han reportado con valdecoxib muertes debidas al síndrome de Stevens-Johnson y a necrólisis epidérmica tóxica y este potencial riesgo no puede descartarse con parecoxib. Puede ocurrir reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (síndrome DRESS) con la exposición a parecoxib basado en otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estos eventos al inicio del ciclo de tratamiento, con aparición del evento en la mayoría de los casos en las primeras dos semanas de tratamiento. Parecoxib debe interrumpirse ante la primera aparición de salpullido cutáneo, lesiones mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad. Se han reportado reacciones cutáneas serias con otros inhibidores COX-2 durante la experiencia post-comercialización. La tasa de estos eventos parece ser mayor para valdecoxib en comparación con otros inhibidores COX-2.

### **Reacciones Anafilactoides.**

Se han reportado reacciones anafilactoides (reacciones anafilácticas y angioedema) en la fase post-comercialización con valdecoxib y parecoxib (ver sección 4.8 Eventos Adversos-Vigilancia Post-comercialización). Estas reacciones han ocurrido en pacientes con y sin antecedentes de reacciones alérgicas a las sulfonamidas (ver Contraindicaciones).

### **Hipotensión Severa.**

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de hipotensión severa poco tiempo después de la administración de parecoxib. Algunos de estos casos han ocurrido sin signos de anafilaxia. El médico debe estar preparado para tratar la hipotensión severa.

### **Uso con Anticoagulantes Orales.**

La administración concomitante de los AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrado. Los anticoagulantes orales incluyen anticoagulantes orales nuevos (p. ej., apixaban, dabigatrán y rivaroxabán) y de tipo warfarina/cumarina.

La coadministración de parecoxib con warfarina causó un pequeño aumento en la ABC (área bajo la curva) de warfarina y también en el tiempo de protrombina (medido mediante la Razón Internacional Normalizada [RIN]). Aunque los valores de RIN aumentaron levemente con la coadministración de parecoxib, la variabilidad interdía en los valores de RIN individuales aumentó. En pacientes que están recibiendo warfarina o medicamentos similares debe controlarse la actividad anticoagulante, especialmente durante los primeros días después del inicio de parecoxib, debido a que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

### **Hipertensión.**

Como ocurre con todos los AINEs, parecoxib puede conllevar aparición de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de ellas puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINEs, incluido parecoxib, deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea debe controlarse estrictamente durante el inicio del tratamiento con parecoxib y durante el transcurso del tratamiento.

### **Retención de Líquidos y Edema.**

Como ocurre con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina, la retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib. Por lo tanto, parecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida, edema preexistente u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos o empeoren debido a la retención de líquidos, incluidos los pacientes que están con tratamiento diurético o que por alguna razón están en riesgo de hipovolemia.

### **Efectos Renales.**

En pacientes que estaban recibiendo parecoxib se ha reportado insuficiencia renal aguda en la vigilancia post-comercialización (ver sección 4.8 Efectos Indeseables). La función renal debe monitorearse de cerca en pacientes con enfermedad renal avanzada que reciben parecoxib (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Debe tenerse precaución cuando se inicia tratamiento en pacientes con deshidratación. Se aconseja primero rehidratar a los pacientes y posteriormente iniciar el tratamiento con parecoxib.

### **Efectos Hepáticos.**

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). No se recomienda la utilización de parecoxib en pacientes con insuficiencia hepática severa. Parecoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) e iniciar a la dosis más baja recomendada (ver sección 4.2 Posología y método de administración.).

Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática o en quienes se presente una prueba de función hepática anormal, deben controlarse cuidadosamente con relación al posible desarrollo de reacción hepática más severa bajo tratamiento con parecoxib.

### **Generalidades.**

Mediante la reducción de la inflamación, parecoxib puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, como la fiebre, en la detección de infecciones. Deberá evitarse la utilización concomitante de parecoxib con otros AINEs no específicos.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

### **Generalidades.**

Los estudios de interacciones medicamentosas se realizaron con parecoxib o el metabolito activo (valdecoxib).

En humanos, parecoxib tiene metabolismo hepático extenso que incluye las isoenzimas de P450 3A4 y 2C9 y las vías no dependientes de P450 (es decir, la glucuronidación). La administración concomitante de parecoxib con inhibidores de 3A4 y 2C9 de CYP puede producir aumento del ABC de parecoxib.

### **Medicamento Específicos.**

*Interacción de parecoxib con warfarina o medicamentos similares (Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización).*

*Fluconazol y ketoconazol:* La coadministración de fluconazol, un inhibidor de CYP2C9 y ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, aumentó el ABC de valdecoxib en LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

62% y 38%, respectivamente. Cuando parecoxib se coadministra con fluconazol, deberá utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib. No es necesario ningún ajuste de la dosis cuando parecoxib se coadministra con ketoconazol (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

*Antihipertensivos incluidos inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos:* La inhibición de prostaglandinas puede inhibir el efecto de los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos. Esta interacción debe considerarse en pacientes que están recibiendo parecoxib concomitantemente con inhibidores de ECA, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueadores y diuréticos.

En pacientes adultos mayores, la disminución de la volemia (incluido los que están bajo tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de COX-2 con inhibidores ECA y/o antagonistas de la angiotensina II, puede conllevar al deterioro de la función renal, incluida la posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y deberá evaluarse la necesidad de monitorear la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente en adelante.

*Diuréticos:* Los estudios clínicos han demostrado que los AINEs, en algunos pacientes pueden reducir el efecto natriurético de furosemida y las tiazidas mediante inhibición de la síntesis renal de la prostaglandina.

*Ciclosporina:* Dado su efecto en las prostaglandinas renales, los AINE pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con la ciclosporina.

*Metotrexato:* Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacocinética con valdecoxib y metotrexato y no se observaron interacciones clínicamente importantes. No obstante, se aconseja tener precaución cuando se administre metotrexato de manera concurrente con AINEs, dado que la administración de AINEs puede ocasionar un aumento de los niveles de metotrexato en plasma.

*Litio:* Valdecoxib produjo disminuciones significativas en la depuración sérica de litio (25%) y la depuración renal (30%) que produjo un 34% mayor de ABC sérica en comparación con el litio solo. En pacientes que están recibiendo litio deberán controlarse estrictamente las concentraciones séricas de litio cuando se inicie o cambie el tratamiento con parecoxib.

*Otras:* Se realizaron estudios de interacción entre parecoxib y midazolam IV o vía oral, heparina, propofol, fentanil y alfentanil. Estudios de interacción también fueron realizados entre valdecoxib y glibenclamida (gliburida), anticonceptivos orales (etinilestradiol/noretindrona), fenitoína, omeprazol y diazepam. No se observaron interacciones clínicamente importantes en estos estudios.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

Parecoxib puede coadministrarse con analgésicos opioides. En ensayos clínicos, el requisito diario de opioides a demanda se redujo significativamente cuando se coadministraban con parecoxib.

No se han realizado estudios formales de interacción con parecoxib y anestésicos por inhalación, como óxido nitroso e isoflurano; sin embargo, no se observaron evidencias de interacciones medicamentosas en los estudios clínicos.

Parecoxib no interfiere con el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis. Debido a su falta de efecto sobre las plaquetas, parecoxib no es un sustituto del ácido acetilsalicílico en el tratamiento profiláctico de la enfermedad cardiovascular.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.**

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción, la utilización de AINEs puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, que se asocia con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultad para concebir o que se están sometiendo a exámenes complementarios de infertilidad, deberá considerarse el retiro de los AINEs, incluido parecoxib.

Embarazo.

No hay estudios en mujeres embarazadas.

Parecoxib debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Parecoxib está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Como ocurre con otros inhibidores de las síntesis de prostaglandinas, la utilización de parecoxib durante el tercer trimestre de embarazo está contraindicado debido a que puede producir atonía uterina y cierre prematuro del ducto arterioso.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren aumento del riesgo de aborto espontáneo después de la utilización de inhibidores de la síntesis de prostaglandina al inicio del embarazo.

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

Lactancia.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

**CONFIDENCIAL PFIZER**

Parecoxib y su metabolito activo se eliminan en la leche de ratas lactantes. La administración de una sola dosis de parecoxib a mujeres lactantes produjo la transferencia de una cantidad relativamente pequeña de parecoxib y su metabolito activo en leche materna y esto resultó en una dosis relativa baja para el lactante (menos del 1% de la dosis materna ajustada para el peso). Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes producidas por parecoxib, está contraindicado en mujeres que amamantan. Deberá tomarse una decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.**

El efecto de parecoxib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no se ha estudiado.

#### **4.8 Efectos Indeseables.**

##### **Frecuentes (mayor o igual a 1/100, a <1/10)**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Insuficiencia respiratoria.

Trastornos del Metabolismo y la nutrición: Hipocalemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia postoperatoria.

##### **Poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000, a <1/100):**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia.

##### **Ensayos Clínicos.**

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en pacientes que recibieron parecoxib (N = 5.402) en 28 ensayos clínicos controlados con placebo.

##### **Eventos que ocurren $\geq$ 10%.**

*Trastornos gastrointestinales:* náuseas.

##### **Eventos que ocurren $\geq$ 1% y < 10%.**

*Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómito.

*Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:* edema periférico.

*Infecciones e infestaciones:* osteítis alveolar (alveolitis seca).

*Trastornos del sistema nervioso:* mareo.

*Trastornos siquiátricos:* insomnio.

*Trastornos renales y urinarios:* oliguria.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* aumento de la sudoración, prurito.

*Trastornos vasculares:* hipotensión.

##### **Eventos que ocurren $\geq$ 0,5% y < 1%.**

*Trastornos gastrointestinales:* xerostomía, flatulencia.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* dolor de espalda.

*Trastornos cardíacos:* bradicardia.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

*Infecciones e infestaciones:* faringitis.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* sarpullido.

*Trastornos vasculares:* hipertensión.

### **Eventos que ocurren < 0,5%.**

*Trastornos cardíacos:* infarto del miocardio.

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

*Trastornos gastrointestinales:* esofagitis, reflujo gastroesofágico, sonidos de intestino hipoactivo, pancreatitis, inflamación peribucal.

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

*Trastornos del sistema inmunitario:* reacción anafilactoide.

*Investigaciones:* aumento de BUN, aumento de la creatinina fosfoquinasa, aumento de la creatinina, aumento del LDH.

*Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento:* complicaciones cutáneas postoperatorias.

*Trastornos del Metabolismo y la nutrición:* anorexia, hiperglicemia.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* artralgia.

*Trastornos del sistema nervioso:* trastorno cerebrovascular.

*Trastornos siquiátricos:* agitación.

*Trastornos renales y urinarios:* insuficiencia renal aguda.

*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:* embolismo pulmonar.

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* equimosis, urticaria.

*Trastornos vasculares:* agravamiento de la hipertensión, hipotensión postural.

Después de cirugía de injerto de bypass de la arteria coronaria, los pacientes que recibieron parecoxib tienen mayor riesgo de eventos adversos, como eventos tromboembólicos cardiovasculares, (por ejemplo, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular), infecciones quirúrgicas profundas o complicaciones de la cicatrización de heridas del esternón.

### **Vigilancia Post-comercialización.**

En la experiencia post-comercialización, los siguientes eventos adversos serios raros se han reportado con la utilización de parecoxib: Dermatitis exfoliativa, disnea, colapso circulatorio, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal y reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia y angioedema (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de utilización*).

En la experiencia post-comercialización, además de la reacción adversa cutánea severa del eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, se ha reportado necrosis epidérmica tóxica asociada con la utilización de valdecoxib y no se puede descartar para parecoxib.

## **4.9 Sobredosis.**

No existe mucha experiencia clínica con la sobredosis. Se han administrado dosis IV solas de hasta 200 mg de parecoxib a personas sanas sin efectos adversos clínicamente significativos. Dosis de parecoxib de 50 mg IV dos veces al día (100 mg/día) durante 7 días no produjeron signos de toxicidad.

En caso de sospecha de sobredosis, se deberá suministrar atención médica sintomática apropiada. Es improbable que la diálisis sea un método eficiente de remoción del medicamento, debido a la alta unión a proteínas del medicamento.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas.**

Parecoxib es profármaco del valdecoxib. Valdecoxib es un AINE con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas en modelos animales. Se considera que el mecanismo de acción se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandina, principalmente a través de la inhibición de COX-2. A concentraciones plasmáticas terapéuticas en humanos valdecoxib no inhibe la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

### **Estudios Clínicos.**

Parecoxib ha sido estudiado en un amplio rango de cirugías mayores y menores. La eficacia de parecoxib se estableció en estudios de dolores dentales, ginecológicos (histerectomía), ortopédicos (artroplastia de rodilla y cadera) y dolor quirúrgico por injerto de bypass en la arteria coronaria (ver Sección 4.3 Contraindicaciones). El primer efecto analgésico perceptible ocurre a los 7 a 13 minutos, con analgesia clínicamente significativa demostrada en 23 a 39 minutos y un efecto máximo dentro de las 2 horas después de la administración de una sola dosis de 40 mg IV o IM de parecoxib. La magnitud del efecto analgésico de la dosis de 40 mg fue comparable con la de ketorolac 60 mg IM o ketorolac 30 mg IV. Después de una sola dosis, la duración de la analgesia fue dependiente de la dosis y del modelo clínico de dolor y varió de 6 a más de 12 horas.

### **Uso por más de 3 días.**

La mayoría de las pruebas fueron diseñadas para dosificación hasta por 3 días. Datos de 3 de 28 pruebas controladas aleatorizadas, en donde los protocolos permitieron el tratamiento con parecoxib por un tiempo >3 días fueron agrupados y analizados, 358 pacientes recibieron parecoxib por tiempo >3 días y 318 pacientes recibieron placebo por tiempo >3 días. Ambos grupos poseían datos demográficos similares. La duración media del tratamiento (D.E.) fue 4.1 (0.4) días para parecoxib y 4.2 (0.5) días para el placebo, el rango fue de 4 a 7 días para parecoxib y 4 a 9 días para el placebo. La ocurrencia de RA en pacientes que recibieron parecoxib por 4-7 días (duración media 4 días) fue baja después del día de tratamiento 3 y similar al placebo.

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

### **Efectos sobre el consumo de opioides.**

Parecoxib, a dosis recomendadas, redujo significativamente el consumo de opioides y los efectos adversos relacionados con opioides reportados por los pacientes (fatiga, somnolencia, confusión, incapacidad para concentrarse, mareo, náuseas, estreñimiento, micción dificultosa, prurito, náuseas/vómito), proporcionando a la vez mejor alivio del dolor en comparación con los opioides solos. En un estudio de cirugía ortopédica y general controlado con placebo (n =1050), los pacientes recibieron parecoxib a una dosis parenteral inicial de 40 mg IV seguida por 20 mg dos veces al día durante un mínimo de 72 horas además de recibir el cuidado estándar incluido opioides controlados por el paciente (sulfato de morfina IV). La reducción en la utilización de opioides con el tratamiento con parecoxib los días 2 y 3 fue de 7,2 mg y 2,8 mg (37% y 28%, respectivamente). Esta reducción en la utilización de opioides estuvo acompañada por reducciones significativas en el malestar sintomático ocasionado por los opioides reportado por los pacientes, así como mejora del alivio del dolor en comparación con los opioides solos. Estudios adicionales en otros entornos quirúrgicos proporcionaron observaciones similares.

### **Plaquetas.**

En ensayos clínicos que estudiaban pacientes adultos jóvenes (18-55 años) y adultos mayores (65-83 años), dosis únicas y múltiples de hasta 7 días de parecoxib 20 mg y 40 mg dos veces al día, no se observaron efectos sobre la agregación plaquetaria o el tiempo de sangrado. En comparación, ketorolac 15 mg y 30 mg como dosis únicas después de 5 días de tratamiento, redujo significativamente la agregación plaquetaria y aumentó significativamente el tiempo de sangrado. Parecoxib (40 mg dos veces al día) no presenta un efecto clínicamente significativo sobre la inhibición mediada por ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria y no alteró los efectos farmacodinámicos de la heparina sobre el PTT o las plaquetas, en comparación con placebo.

### **Estudios gastrointestinales.**

En estudios a corto plazo (7 días), la incidencia de las úlceras o erosiones gastroduodenales observadas endoscópicamente en los pacientes jóvenes y adultos mayores ( $\geq 65$  años) que recibieron parecoxib (5%-21%), aunque mayor que con placebo (5%-12%), fue estadísticamente y de forma significativa menor que la observada con los AINEs (66%-90%).

### **Estudios de seguridad postoperatoria para CABG.**

Además del informe de eventos adversos de rutina, se examinaron las categorías de eventos preestablecidas, dictaminadas por un comité de experto independiente, en dos estudios de seguridad controlados con placebo en los que los pacientes LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

recibieron parecoxib sódico durante al menos 3 días y fueron cambiados a valdecoxib oral durante un total de 10 a 14 días. Todos los pacientes recibieron el tratamiento analgésico de referencia.

Los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico a dosis bajas antes de la asignación aleatoria y durante los dos estudios de cirugía CABG.

El primer estudio de cirugía CABG evaluó pacientes tratados con parecoxib sódico 40 mg IV dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido por el tratamiento por valdecoxib 40 mg dos veces al día (grupo de parecoxib sódico/valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151) en un estudio controlado con placebo doble ciego de 14 días. Nueve categorías de eventos adversos preestablecidas fueron evaluadas (eventos tromboembólicos cardiovasculares, pericarditis, aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal/disfunción renal, complicaciones de úlceras GI superiores, hemorragias mayores no GI, infecciones, complicaciones pulmonares diferentes a infecciones y muertes). Hubo una incidencia significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos, trombosis de vena profunda y embolismo pulmonar) en el grupo de tratamiento con parecoxib/valdecoxib comparado con el grupo de tratamiento de placebo/placebo durante el periodo de administración IV (2,2% y 0,0% respectivamente) y durante el periodo entero del estudio (4,8% y 1,3% respectivamente). Se observaron a mayores tasas de complicaciones de heridas quirúrgicas (la mayoría involucran heridas del esternón) con el tratamiento con parecoxib/valdecoxib.

En el segundo estudio de cirugía CABG, se evaluaron cuatro categorías de eventos preespecificadas (cardiovasculares/tromboembólicas; disfunción renal/insuficiencia renal; úlcera/hemorragia GI superior; complicación de heridas quirúrgicas). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente dentro de las 24 horas después de la cirugía CABG a: dosis iniciales de parecoxib 40 mg IV, luego 20 mg IV cada 12 horas durante un mínimo de 3 días seguidos de valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas) (n=544) para el resto del periodo de tratamiento de 10 días; placebo IV seguido de valdecoxib PO (n=544); o placebo IV seguido de placebo PO (n=548). Una incidencia significativamente mayor ( $p = 0,033$ ) de eventos en la categoría cardiovascular, tromboembólica se detectó en el grupo de tratamiento con parecoxib/valdecoxib (2,0%) comparado con el grupo de tratamiento con placebo/placebo (0,5%). El tratamiento con placebo/valdecoxib estuvo también asociado con incidencia mayor de eventos tromboembólicos CV versus el tratamiento con placebo, pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tres de los seis eventos tromboembólicos cardiovasculares en el grupo de tratamiento con placebo/valdecoxib ocurrieron durante el periodo de tratamiento con placebo; estos pacientes no recibieron valdecoxib. Los eventos preestablecidos que ocurrieron con la más alta incidencia en todos los tres grupos de tratamiento incluyeron la categoría de complicaciones de heridas quirúrgicas, infecciones quirúrgicas profundas y eventos de cicatrización de heridas del esternón.

No hubo diferencias significativas entre tratamientos activos con activo y placebo para ninguna de las otras categorías preestablecidas de eventos (disfunción / insuficiencia renal, complicaciones de úlceras GI superiores o complicaciones de heridas quirúrgicas).

Parecoxib no se ha estudiado en procedimientos de revascularización cardiovascular diferentes a CABG.

En un análisis de 17 ensayos controlados en cirugía mayor no cardíaca, en el que la mayoría de los pacientes fueron tratados durante 2 días, los pacientes que estaban recibiendo parecoxib no experimentaron aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares en comparación con placebo. Esto incluyó paciente sin ningún, uno o dos factores de riesgo cardiovasculares. Este análisis tenía aproximadamente 77% de potencia para detectar duplicación en la tasa de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con parecoxib.

### **Cirugía General.**

En un estudio en cirugía mayor ortopédica/general grande (N=1050), los pacientes recibieron una dosis inicial de parecoxib 40 mg IV, luego 20 mg IV cada 12 horas durante un mínimo de 3 días seguido de valdecoxib PO (20 mg cada 12 horas) (n=525) durante el resto del periodo de tratamiento de 10 días o placebo IV seguido por placebo PO (n=525). No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad global, incluidas las cuatro categorías de eventos preespecificados descritos anteriormente para el segundo estudio sobre cirugía CABG, para parecoxib sódico/valdecoxib comparado con el tratamiento con placebo en estos pacientes postquirúrgicos.

### **5.2. Propiedades Farmacocinéticas.**

Parecoxib se convierte rápidamente en valdecoxib después de la inyección IV o IM, valdecoxib es el ingrediente farmacológicamente activo obtenido mediante hidrólisis enzimática en el hígado.

#### **Absorción.**

La exposición a valdecoxib después de una dosis de parecoxib, medida como el área bajo la curva de concentración plasmática con respecto al tiempo (ABC) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ), es aproximadamente lineal en el intervalo de dosis clínicas. ABC y  $C_{max}$  se observan lineales después de la administración dos veces al día hasta 50 mg IV y 20 mg IM. Las concentraciones plasmáticas de estado estacionario de valdecoxib se alcanzaron dentro de las 4 horas con dosis diarias dos veces al día.

La  $C_{max}$  de valdecoxib se alcanza aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora después de una dosis IV e IM de parecoxib sódico 20 mg, respectivamente. La exposición a valdecoxib fue similar en términos de ABC y  $C_{max}$  después de la administración IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar después de la

LLD\_Col\_CDSv15.0\_01Nov2019\_v2

administración IV o IM en términos de ABC. La  $C_{max}$  promedio después de parecoxib después de la administración IM fue menor en comparación con la administración IV en bolo, que se atribuye a absorción extravascular más lenta después de la administración IM. Estas disminuciones no se consideran clínicamente importantes debido a que  $C_{max}$  de valdecoxib es comparable después de la administración IM e IV de parecoxib sódico.

### **Distribución.**

El volumen de distribución de valdecoxib después de administración IV es aproximadamente de 55 litros. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 98% en el intervalo de concentración alcanzado con la dosis más alta recomendada de 80 mg/día. Valdecoxib, aunque no parecoxib, se distribuye extensamente dentro de los eritrocitos.

### **Metabolismo.**

Parecoxib es rápida y casi completamente convertido en valdecoxib y ácido propiónico *in vivo* con una semivida plasmática de aproximadamente 22 minutos. La eliminación de valdecoxib ocurre a través del metabolismo hepático extenso que incluye múltiples vías, entre ellas las isoenzimas (CYP) 3A4 y CYP2C9 de P 450 y la glucuronidación (aproximadamente 20%) de la porción sulfonamida. Se ha identificado en plasma humano un metabolito hidroxilado de valdecoxib (vía CYP) que es activo como inhibidor COX-2. Representa aproximadamente 10% de la concentración de valdecoxib; debido a la concentración lenta de este metabolito, no se espera que contribuya con un efecto clínico significativo después de la administración de dosis terapéuticas de parecoxib sódico.

### **Eliminación.**

Valdecoxib se elimina vía metabolismo hepático con menos del 5% de valdecoxib sin cambio recuperado en la orina. No se detecta parecoxib sin cambio en la orina y en las heces se detectan únicamente restos. Aproximadamente 70% de la dosis se elimina en la orina como metabolitos activos. La depuración plasmática ( $CL_p$ ) para valdecoxib es aproximadamente 6 l/h. Después de la administración IV o IM de parecoxib sódico, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de valdecoxib es aproximadamente 8 horas.

## **5.3 Datos Preclínicos**

En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas da como resultado un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación. No hubo hallazgos de teratogenicidad en estudios en ratas y conejas. Los estudios en ratas a dosis tóxicas para la madre y los estudios en conejas a la dosis máxima evaluable no han revelado efectos embriotóxicos distintos de la pérdida posimplantación, que se ha observado con otros fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS.**

### **6.1. Incompatibilidades.**

Después de la reconstitución con un diluyente aprobado, parecoxib sódico puede inyectarse dentro de una línea IV aplicando una inyección de cloruro de sodio al 0,9% inyección de Dextrosa al 5%, inyección de Ringer Lactato o una inyección de Dextrosa al 5% y Cloruro de Sodio al 0,45%. No se recomienda la inyección dentro de una línea que suministra Dextrosa al 5% en Ringer Lactato u otros líquidos IV no mencionados aquí, ya que podría producirse precipitación de la solución.

Parecoxib sódico no debe mezclarse para inyección con ningún otro medicamento.

No inyecte parecoxib en una línea IV que se utiliza para administrar otro medicamento. La línea IV debe lavarse adecuadamente antes y después de la inyección de parecoxib con una solución de compatibilidad conocida (ver sección 6.2 *Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación*).

### **6.2. Precauciones especiales de eliminación y otras de manipulación.**

Parecoxib sódico para inyección es un polvo liofilizado sin preservantes. Parecoxib sódico debe reconstituirse con una inyección de Cloruro de Sodio (0,9%) de 2 mL (vial de 40 mg).

Como alternativa, parecoxib sódico puede reconstituirse con una inyección de Cloruro de Sodio al 0,9% bacteriostático, Inyección de Dextrosa al 5% o una Inyección de Dextrosa al 5% y Cloruro de Sodio al 0,45%.

La utilización de la inyección de Ringer Lactato o la inyección de Dextrosa al 5% en Ringer Lactato, no se recomienda para reconstitución puesto que podrían producir que el medicamento se precipite en la solución. La utilización de agua para inyección no se recomienda para reconstitución de parecoxib sódico ya que la solución resultante no es isotónica.

No refrigerar o congelar el producto reconstituido.