

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

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. Tras la reconstitución, la concentración final de parecoxib es de 20 mg/ml.

Lista de excipientes, en sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.
Polvo blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 40 mg administrada por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM), seguida por otra dosis de 20 mg o 40 mg cada 6 a 12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg/día. La inyección IV en bolus puede administrarse rápida y directamente en vena o en una vía IV existente. La inyección IM debe administrarse lenta y profundamente en el músculo (ver sección 6.6. instrucciones para la reconstitución).

Ancianos: Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos (≥ 65 años). Sin embargo, en ancianos con un peso corporal inferior a 50 kg, se debe iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual recomendada de Dynastat y reducir la dosis diaria máxima a 40 mg (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática: Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la escala Child-Pugh). Se debe introducir Dynastat con precaución y a la mitad de la dosis habitual recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), reduciendo la dosis diaria máxima a 40 mg. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 10 en la escala Child-Pugh), por tanto su uso en estos pacientes está contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal: Basándose en la farmacocinética, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Sin embargo, deben tratarse con precaución los pacientes con insuficiencia renal o aquellos pacientes que puedan estar predispuestos a una retención de fluidos (ver secciones 4.4 y 5.2).

Niños y adolescentes: Dynastat no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años. Por tanto, no se recomienda su utilización en estos pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver sección 6.1).

Hipersensibilidad conocida a las sulfamidas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal.

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

Tercer trimestre del embarazo y periodo de lactancia (ver secciones 4.6 y 5.3).

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

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

Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía de derivación (*bypass*) coronaria (ver secciones 4.8 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La experiencia clínica con Dynastat en periodos superiores a los **tres** días es limitada.

Ante el posible aumento de las reacciones adversas cuando se administran dosis más altas de parecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINE, los pacientes tratados con parecoxib deben ser vigilados después de aumentar la dosis y, en el caso de que no se observe un aumento de la eficacia, conviene considerar otras opciones terapéuticas (ver sección 4.2).

Se han dado casos de complicaciones del aparato digestivo superior [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUH)], algunas de ellas con consecuencias mortales, en pacientes tratados con parecoxib. Se recomienda precaución en el caso de pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, y pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia digestiva.

La administración conjunta de parecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINE con ácido acetilsalicílico (incluso en pequeñas dosis) aumenta el riesgo de efectos adversos digestivos.

Dynastat ha sido estudiado en cirugía dental, ortopédica, ginecológica (principalmente histerectomía) y en cirugía de derivación (*bypass*) coronaria. Hay poca experiencia en otros tipos de cirugía, por ejemplo cirugía urológica y gastrointestinal.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen ningún

efecto sobre la función plaquetaria. Puesto que parecoxib no inhibe la agregación de las plaquetas, no debe suspenderse ningún tratamiento antiplaquetario (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) y, cuando esté indicado, deberá considerarse ese tratamiento en pacientes con riesgo o antecedentes de episodios cardiovasculares y otros episodios trombóticos (antecedentes de IM, angina, cardiopatía isquémica, cardiopatía aterosclerótica, ACV, isquemia cerebral, cirugía de derivación coronaria o cirugía vascular periférica), (ver secciones 4.5 y 5.1).

Se recomienda precaución en el caso de pacientes con antecedentes médicos de cardiopatía isquémica debido al perfil farmacodinámico de los inhibidores selectivos de la COX-2 antes citados. Si aparecen manifestaciones clínicas de deterioro de algunos síntomas clínicos específicos en estos pacientes, habrá que adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con parecoxib (ver sección 5.1). Dynastat no ha sido estudiado en otros procedimientos de revascularización cardiovascular salvo la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria.

A través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con valdecoxib, se han comunicado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones cutáneas graves no pueden descartarse para parecoxib (el profármaco de valdecoxib), (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante las 2 primeras semanas de tratamiento.

Debe interrumpirse la administración de parecoxib a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. La tasa de notificación de acontecimientos cutáneos graves parece ser mayor con valdecoxib en comparación con otros inhibidores selectivos de la COX-2. Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas pueden tener un riesgo mayor de sufrir reacciones cutáneas (ver sección 4.3). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

Durante el periodo de comercialización de valdecoxib y parecoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y angioedema), (ver sección 4.8). Algunas de estas reacciones han aparecido en pacientes con antecedentes de reacciones de tipo alérgico a las sulfamidas (ver sección 4.3). Se debe interrumpir la administración de parecoxib al primer signo de hipersensibilidad.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se ha notificado insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con parecoxib (ver sección 4.8). Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos, debe tenerse precaución cuando se administre Dynastat a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2) o hipertensión o en pacientes con la función cardíaca o hepática comprometida u otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos.

Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento con Dynastat en pacientes con deshidratación. En este caso, se aconseja rehidratar primero a los pacientes y comenzar después el tratamiento con Dynastat.

Dynastat debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), (ver sección 4.2).

Dynastat puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación (ver sección 5.1). En casos aislados, se ha descrito un agravamiento de las infecciones de los tejidos blandos relacionado con el uso de AINE y en estudios no clínicos con Dynastat (ver sección 5.3). Debe tomarse la

precaución de controlar la incisión quirúrgica con respecto a cualquier signo de infección en los pacientes que reciban Dynastat.

Deberá tenerse precaución cuando se administre Dynastat junto con warfarina y otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5).

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, no se recomienda el uso de Dynastat en mujeres que estén intentando concebir (ver secciones 4.6 y 5.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

La terapia anticoagulante debe ser monitorizada en los pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con Dynastat, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (*International Normalised Ratio*) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con parecoxib o cuando se cambie la dosis del mismo (ver sección 4.4).

Dynastat no tuvo efectos sobre la inhibición de la agregación plaquetaria o los tiempos de hemorragia mediados por el ácido acetilsalicílico. Los ensayos clínicos indican que Dynastat puede administrarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 325 mg). En los estudios presentados, al igual que con otros AINE, cuando se administra parecoxib concomitantemente con bajas dosis de ácido acetilsalicílico, se ha observado un riesgo incrementado de ulceración gastrointestinal o de otras complicaciones gastrointestinales en comparación con la utilización de parecoxib solo (ver sección 5.1).

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

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. Al igual que ocurre con los AINE, el riesgo de insuficiencia renal aguda puede aumentar cuando se administran simultáneamente inhibidores de la ECA o diuréticos con parecoxib sódico.

Se ha sugerido que la administración simultánea de AINE y ciclosporina o tacrolimus incrementa el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus. Cuando se administren simultáneamente parecoxib sódico y cualquiera de estos medicamentos, debería monitorizarse la función renal.

Dynastat puede ser administrado simultáneamente con analgésicos opiáceos. Cuando se administró Dynastat simultáneamente con morfina, se pudo utilizar una cantidad menor de morfina (28-36%) para conseguir el mismo nivel clínico de analgesia.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de parecoxib (o su metabolito activo valdecoxib)

El parecoxib se hidroliza rápidamente al metabolito activo valdecoxib. Los estudios en humanos demostraron que el metabolismo de valdecoxib se realiza predominantemente por la vía de las isoenzimas CYP 3A4 y 2C9.

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

La exposición plasmática (AUC y C_{max}) a valdecoxib se incrementó (38% y 24%, respectivamente) cuando se administró concomitantemente con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4), sin embargo, generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes que reciben ketoconazol.

El efecto de la inducción enzimática no ha sido estudiado. El metabolismo de valdecoxib puede aumentar cuando se administra junto con inductores enzimáticos tales como rifampicina, fenitoína, carbamazepina o dexametasona.

Efecto de parecoxib (o su metabolito activo valdecoxib) sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

En estudios de interacción en pacientes con artritis reumatoide que recibían semanalmente metotrexato por vía intramuscular, valdecoxib administrado por vía oral (40 mg dos veces al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Sin embargo, debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administren conjuntamente estos dos medicamentos.

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

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

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

Anestésicos por inhalación: No se han realizado estudios formales de interacción. En estudios de cirugía en los que se administró parecoxib sódico en el pre-operatorio, no se evidenció interacción farmacodinámica en los pacientes que recibieron parecoxib sódico y los agentes anestésicos por inhalación, óxido nitroso e isoflurano (ver sección 5.1).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

El uso de Dynastat está contraindicado en el último trimestre del embarazo ya que, al igual que otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede producir el cierre prematuro del conducto arterial o inercia uterina (ver secciones 4.3, 5.1 y 5.3).

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la COX-2, no se recomienda el uso de Dynastat en mujeres que deseen quedarse embarazadas (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.3).

No se dispone de datos suficientes del uso de parecoxib sódico en mujeres embarazadas o durante el parto. Los estudios realizados en animales han demostrado efectos en la reproducción (ver secciones 5.1 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Dynastat no debería utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo o en el parto salvo que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo potencial para el feto.

Uso durante la lactancia:

Parecoxib, valdecoxib (su metabolito activo) y un metabolito activo de valdecoxib se excretan en la leche de ratas. Se desconoce si valdecoxib se excreta en la leche humana. Dynastat no debe ser administrado a mujeres que estén dando el pecho (ver secciones 4.3 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto de Dynastat sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que experimenten mareos, vértigo o somnolencia tras recibir Dynastat deberían abstenerse de conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

De los pacientes tratados con Dynastat en los ensayos clínicos controlados, 1.962 fueron pacientes con dolor post-quirúrgico.

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación han aparecido con una frecuencia superior a la del placebo, y se han comunicado entre los 1.543 pacientes a los que se administraron 20 ó 40 mg de Dynastat, en dosis únicas o múltiples (hasta 80 mg/día), en 12 estudios controlados con placebo, que incluyeron cirugía dental, ginecológica, ortopédica o injerto de derivación coronaria así como administración en el pre-operatorio de cirugía dental y cirugía ortopédica. Las tasas de abandonos del tratamiento por acontecimientos adversos en estos estudios fue del 5,0% en los pacientes que recibían Dynastat y del 4,3% en los pacientes que recibían placebo.

[Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes ($\geq$ 1/100, <1/10), Poco frecuentes ($\geq$ 1/1.000, <1/100), Raras ($\geq$ 1/10.000, <1/1.000), Muy raras (<1/10.000, incluyendo casos aislados)]

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: drenaje seroso anormal de la herida esternal, infección de la herida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia post-operatoria

Poco frecuentes: trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: hipoestesia

Poco frecuentes: trastorno cerebrovascular

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: bradicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión, hipotensión

Poco frecuentes: empeoramiento de la hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: faringitis, insuficiencia respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: osteítis alveolar (alveolo seco), dispepsia, flatulencia

Poco frecuentes: ulceración gastroduodenal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito

Poco frecuentes: equimosis

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: oliguria

Trastornos generales y en el lugar de administración

Frecuentes: edema periférico

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de los niveles de creatina en sangre

Poco frecuentes: aumento de los niveles de SGOT, SGPT y nitrógeno ureico sanguíneo

Los siguientes acontecimientos adversos graves raros han sido notificados en asociación con el uso de AINE y no pueden excluirse para Dynastat: broncoespasmo y hepatitis.

Tras la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria, los pacientes tratados con Dynastat tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos, tales como tromboembólicos/cardiovasculares, complicaciones de la cicatrización o infecciones profundas de la herida quirúrgica esternal. Los acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares incluyen infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT), embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda (véanse secciones 4.3 y 5.1).

Los siguientes acontecimientos adversos graves raros han sido notificados en asociación con el uso de parecoxib durante su experiencia postcomercialización: insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, **eritema multiforme** y reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia y angioedema (ver sección 4.4).

Durante el período de comercialización se han comunicado las siguientes reacciones asociadas con el uso de valdecoxib, que no pueden excluirse para parecoxib: infarto de miocardio (muy

raro), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis con parecoxib.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Coxib, Código ATC: M01AH04.

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

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

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

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

Estudios de seguridad en cirugía de derivación (bypass) coronaria durante el postoperatorio: de forma adicional a la notificación habitual de acontecimientos adversos, se examinaron otras categorías de acontecimientos predeterminados, adjudicadas por un comité de expertos

independiente, en dos estudios de seguridad, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron parecoxib sódico durante, por lo menos, 3 días y posteriormente continuaron con valdecoxib administrado por vía oral durante un período total de 10-14 días. Todos los pacientes recibieron medicación analgésica habitual durante el tratamiento.

Los pacientes recibieron dosis bajas de ácido acetilsalicílico antes de la aleatorización, así como a lo largo de los dos estudios de cirugía de derivación (*bypass*) coronaria.

El primer estudio de cirugía de derivación (*bypass*) coronaria fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, donde se evaluó a pacientes que recibieron 40 mg de parecoxib sódico administrado por vía IV dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido de tratamiento oral con 40 mg de valdecoxib administrado dos veces al día (rama de tratamiento parecoxib sódico/valdecoxib) (n=311), o bien recibieron placebo/placebo (n=151), durante 14 días. Se evaluaron nueve categorías de acontecimientos adversos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, pericarditis, nuevo episodio o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia/fallo renal, complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, hemorragias importantes no digestivas, infecciones, complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Se detectó una incidencia significativamente mayor ($p<0,05$) de acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia, ACV, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en la rama de tratamiento parecoxib/valdecoxib en comparación con la de placebo/placebo durante el período de administración IV (2,2% y 0,0%, respectivamente), así como durante todo el estudio (4,8% y 1,3%, respectivamente). En la rama del estudio parecoxib sódico/valdecoxib se observó un incremento de la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica (en la mayoría de los casos, la herida esternal).

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

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

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

Estudios en plaquetas: En una serie de pequeños estudios de dosis múltiples en sujetos jóvenes y ancianos, dosis de Dynastat 20 ó 40 mg, dos veces al día, no tuvieron efecto sobre la agregación plaquetaria ni sobre el tiempo de hemorragia en comparación con placebo. En individuos jóvenes, dosis de 40 mg de Dynastat dos veces al día no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la inhibición de la función plaquetaria mediada por el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Tras dosis únicas de 20 mg de parecoxib sódico administradas por vía IV o IM, la C_{max} de valdecoxib se alcanzó en aproximadamente 30 minutos y 1 hora, respectivamente. La exposición a valdecoxib fue similar en términos de AUC y C_{max} tras las administraciones intravenosa e intramuscular. La exposición a parecoxib fue similar tras administraciones intravenosa o intramuscular en términos de AUC. La C_{max} media de parecoxib tras dosificación IM fue inferior en comparación con la dosificación por bolus IV, lo que se atribuye a una absorción extravascular más lenta tras la administración IM. Estas disminuciones no han sido consideradas clínicamente importantes dado que la C_{max} de valdecoxib es comparable tras las administraciones IM e IV de parecoxib sódico.

Distribución

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

Metabolismo

Parecoxib se convierte *in vivo* rápida y casi completamente en valdecoxib y ácido propiónico, con una vida media plasmática de aproximadamente 22 minutos. La eliminación de valdecoxib se realiza por extenso metabolismo hepático que involucra diferentes vías metabólicas, incluidas las isoenzimas (CYP) 3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 y la glucuronidación del resto sulfonamida (aproximadamente 20%). Se ha identificado en el plasma humano un metabolito hidroxilado de valdecoxib (vía la ruta CYP) que es activo como inhibidor de la COX-2.

Representa aproximadamente un 10 % de la concentración de valdecoxib; debido a esa baja concentración, no es de esperar que este metabolito contribuya significativamente al efecto clínico, tras la administración de dosis terapéuticas de parecoxib sódico.

Eliminación

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

Sujetos de edad avanzada: Se ha administrado Dynastat a 335 sujetos de edad avanzada (65 a 96 años de edad) en ensayos farmacocinéticos y terapéuticos. En individuos ancianos sanos se redujo el aclaramiento aparente oral de valdecoxib, dando lugar a una exposición plasmática de valdecoxib aproximadamente un 40% mayor que la de los individuos jóvenes sanos. Cuando se ajustó por peso corporal, la exposición plasmática de valdecoxib en el estado estacionario fue un 16 % más alta en mujeres de edad avanzada que en los varones de dicha edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal: En pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal a los que se les administró 20 mg de Dynastat por vía intravenosa, parecoxib fue rápidamente aclarado del plasma. Dado que la eliminación renal de valdecoxib no es importante para su disposición, no se encontraron cambios en el aclaramiento de valdecoxib incluso en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada no dio como resultado una reducción en la tasa o extensión de la conversión de parecoxib en valdecoxib. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), el tratamiento con Dynastat debe iniciarse con la mitad de la dosis habitual recomendada y la dosis máxima diaria debe reducirse a 40 mg, ya que las exposiciones a valdecoxib se incrementaron en más del doble (130%) en estos pacientes. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave y por tanto no se recomienda el uso de Dynastat en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han evaluado los efectos de parecoxib al final del embarazo o en el periodo pre y post-natal.

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

No se ha evaluado el potencial carcinogénico del parecoxib sódico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Hidrógeno fosfato de sodio heptahidrato.

Ácido fosfórico y/o hidróxido sódico (para ajuste del pH).

Disolvente

Cloruro sódico.

Acido clorhídrico o hidróxido sódico (para ajuste del pH).

Agua para inyección.

Vial de 40 mg : cuando se reconstituye en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contiene aproximadamente 0,44 mEq de sodio por vial.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento **no** debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los indicados en 6.6.

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

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

No se recomienda la utilización de Agua Estéril para Inyección, ya que la solución resultante no es isotónica.

Dynastat no debe inyectarse en la misma vía intravenosa en la que se administre otro fármaco. La vía intravenosa debe lavarse adecuadamente antes y después de la administración de Dynastat, con una solución de compatibilidad conocida (ver sección 6.6.).

No se recomienda la inyección en una vía intravenosa que perfunda glucosa 50 g/l (5%) en Ringer Lactato u otros fluidos intravenosos que no estén relacionados en la Sección 6.6 ya que puede causar la precipitación en la solución.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida para su uso durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto preparado asépticamente debería utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 12 horas a 25°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

No refrigerar o congelar las soluciones reconstituidas.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Viales de parecoxib sódico

Viales de 40 mg : Viales de vidrio incoloro Tipo I (5 ml) con un tapón laminado cerrados con una cápsula *flip-off* púrpura, sobre el cierre de aluminio.

Ampollas de disolvente

Ampolla de 2 ml; vidrio neutro, incoloro, Tipo I.

Dynastat se presenta en viales estériles de un sólo uso envasados con una ampolla de 2 ml con un volumen de llenado de 2 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%); (ver a continuación los diferentes tamaños de envase y presentaciones).

Tamaños de envase

Envase 1 x 1 : contiene 1 vial de 40 mg de parecoxib y 1 ampolla con 2 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Envase 3 x 3 : contiene 3 viales de 40 mg de parecoxib y 3 ampollas con 2 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Envase 5 x 5 : contiene 5 viales de 40 mg de parecoxib y 5 ampollas con 2 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Posible comercialización solamente de algunos envases.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

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

Disolventes para la reconstitución

Reconstituir Dynastat 40 mg con 2 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

Los **únicos** otros disolventes aceptables para la reconstitución son:

Solución para perfusión de glucosa 50 g/l (5%)

Solución para inyección de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) y glucosa 50 g/l (5%)

Proceso de reconstitución

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

Tras la reconstitución, y antes de su administración, Dynastat debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay materia en suspensión y decoloración. La solución no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión. Dynastat debe administrarse en 24 horas tras la reconstitución (ver sección 6.3), o desecharse.

El producto reconstituido es isotónico.

Compatibilidad de la solución en la vía intravenosa

Después de la reconstitución con los disolventes adecuados, Dynastat puede ser inyectado **sólo** por vía intramuscular o intravenosa, o en vías intravenosas que perfundan los siguientes medios:

Solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

Solución para perfusión de glucosa 50 g/l (5%)

Solución para inyección de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) y glucosa 50 g/l (5%)

Solución para inyección de Ringer Lactato

Para un solo uso. Cualquier solución no utilizada, disolvente o material de desecho debe ser eliminado conforme a los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmacia Europe EEIG
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

EU/1/02/209/006-008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22/03/2002

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO