

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib (como 42,36 mg de parecoxib sódico). Tras la reconstitución, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. 2 ml de polvo reconstituido contienen 40 mg de parecoxib.

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).
Polvo de color de blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio en adultos.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, deben utilizarse durante el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz diaria. Hay una experiencia clínica limitada con Dynastat en tratamientos superiores a tres días (ver sección 5.1).

Uso concomitante con analgésicos opioides

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

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación ≥ 10 en la escala Child-Pugh), por tanto su uso en estos pacientes está contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2).

Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la escala Child-Pugh). Se debe introducir Dynastat con precaución y a la mitad de la dosis habitual recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la escala Child-Pugh), y la dosis diaria máxima debe reducirse a 40 mg.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes que puedan estar predispuestos a una retención de líquidos, el tratamiento con parecoxib se debe iniciar con la dosis mínima recomendada (20 mg) y la función renal debe vigilarse estrechamente (ver secciones 4.4 y 5.2). Basándose en la farmacocinética, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de parecoxib en niños con edad inferior a 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, parecoxib no se recomienda en estos pacientes.

Forma de administración

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. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

Después de la reconstitución con los disolventes adecuados, Dynastat **únicamente** puede ser administrado en inyección IM o IV, o en vías IV que perfundan lo siguiente:

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacción alérgica medicamentosa grave previa de cualquier etiología, especialmente reacciones cutáneas tales como síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, o pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfamidas (ver secciones 4.4 y 4.8). Úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI).

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

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

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dynastat ha sido estudiado en cirugía dental, ortopédica, ginecológica (principalmente histerectomía) y en cirugía de derivación (*bypass*) coronaria. La experiencia en otros tipos de cirugía es limitada, por ejemplo cirugía gastrointestinal o urológica (ver sección 5.1).

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

Ante el posible aumento de las reacciones adversas cuando se administran dosis más altas de parecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, los pacientes tratados con parecoxib deben ser vigilados después de aumentar la dosis y, en el caso de que no se observe un aumento de la eficacia, conviene considerar otras opciones terapéuticas (ver sección 4.2). La experiencia clínica con Dynastat en periodos superiores a los tres días es limitada (ver sección 5.1).

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

Cardiovascular

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

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej.: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), sólo podrán ser tratados con parecoxib, después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

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

Ácido acetilsalicílico y otros AINEs

Los inhibidores de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen efectos antiplaquetarios. Por ello, no deberá suspenderse ningún tratamiento antiagregante (ver sección 5.1). Se debe tener precaución cuando se administre Dynastat junto con warfarina y otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso concomitante de parecoxib con otros AINEs diferentes del ácido acetilsalicílico.

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 AINEs y en estudios preclínicos con Dynastat (ver sección 5.3). Se debe tomar la precaución de controlar la incisión quirúrgica con respecto a cualquier signo de infección en los pacientes que reciban Dynastat.

Gastrointestinal

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

Reacciones cutáneas

Durante el periodo poscomercialización en pacientes tratados con parecoxib, se han notificado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas con resultado de muerte), que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson. Adicionalmente, durante el período poscomercialización en pacientes tratados con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib), se han notificado reacciones mortales de necrólisis epidérmica tóxica, que no pueden descartarse para parecoxib (ver sección 4.8). Algunos AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un mayor riesgo de erupciones ampollosas fijadas generalizadas medicamentosas (GBFDE, por sus siglas en inglés). Puede aparecer síndrome DRESS con la exposición a parecoxib teniendo en cuenta otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

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

Debe interrumpirse la administración de parecoxib a la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se sabe que las reacciones cutáneas graves pueden ocurrir con los AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2, así como con otros medicamentos. No obstante, la tasa de notificación de reacciones cutáneas graves parece ser mayor con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib) en comparación con otros inhibidores selectivos de la COX-2. Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas pueden tener un riesgo mayor de sufrir reacciones cutáneas (ver sección 4.3). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

Hipersensibilidad

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

Retención de líquidos, edema, renal

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib. Por lo tanto, parecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen comprometida la función cardíaca, edema preexistente, u otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con diuréticos o que por otra parte presenten riesgo de hipovolemia. En caso de que haya evidencia clínica de deterioro del estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas oportunas incluyendo la interrupción de parecoxib.

Durante el periodo poscomercialización, se ha notificado insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con parecoxib (ver sección 4.8). Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos, se debe tener 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.

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

Hipertensión

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

Insuficiencia hepática

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

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia. Entre los anticoagulantes orales se encuentran la warfarina/anticoagulantes cumarínicos y los nuevos anticoagulantes orales (como apixaban, dabigatrán y rivaroxaban) (ver sección 4.5).

Contenido en sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

El tratamiento anticoagulante debe ser monitorizado en los pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con Dynastat, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (*International Normalised Ratio*) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con parecoxib o cuando se cambie la dosis 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 y heparina no afectó la farmacodinamia de la heparina (tiempo parcial de tromboplastina activada) cuando se comparó con la de la heparina sola.

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

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia diurética) o con función renal comprometida, la administración conjunta de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de la angiotensina II, puede causar un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son normalmente reversibles.

Por este motivo, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y se debe valorar la necesidad de monitorizar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética 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 CYP3A4 y 2C9.

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

La exposición plasmática (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, se debe tener precaución cuando se administre Dynastat con medicamentos que sean sustratos de CYP2C19 (ej.: fenitoína, diazepam o imipramina).

En dos estudios de interacción farmacocinética en pacientes con artritis reumatoide que recibían semanalmente una dosis estable de metotrexato (5-20 mg/semana, en forma de dosis única administrada por vía oral o IM), valdecoxib administrado por vía oral (10 mg dos veces al día o 40 mg dos veces al día) tuvo un efecto escaso o nulo sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato en equilibrio. Sin embargo, se recomienda proceder con precaución cuando se administre metotrexato simultáneamente con AINEs, puesto que la administración de AINEs puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administren conjuntamente parecoxib y metotrexato.

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

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

Anestésicos inyectables

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

Anestésicos por inhalación

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes del uso de parecoxib en mujeres embarazadas o durante el parto. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de pérdida del feto tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. En animales, se ha

demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, incluyendo parecoxib, provoca un aumento en la pérdida del embrión, antes y después de la implantación, así como de la mortalidad embrio-fetal (ver secciones 5.1 y 5.3). A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Dynastat puede producir oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido casos de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales remitieron después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse Dynastat, salvo que sea claramente necesario. Cuando se utiliza Dynastat en mujeres que intentan quedarse embarazadas o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, la dosis se debe mantener lo más baja posible y el tratamiento debe ser lo más corto posible. Se debe considerar el control prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a Dynastat durante varios días a partir de la semana gestacional 20. Se debe suspender el uso de Dynastat si se observa oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (ver arriba);

a la madre y el recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas lo que retrasa o prolonga el parto.

Por consiguiente, Dynastat está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

La administración de una dosis única de parecoxib a mujeres lactantes tras una cesárea provocó la transferencia de una cantidad relativamente pequeña de parecoxib y de su metabolito activo valdecoxib a la leche materna, que a su vez provocó la transferencia de una dosis relativa baja al lactante (aproximadamente de un 1% de la dosis materna ajustada al peso). Dynastat no debe ser administrado a mujeres que estén dando el pecho (ver sección 4.3).

Fertilidad

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, no se recomienda el uso de Dynastat en mujeres que estén intentando concebir (ver secciones 4.3, 5.1 y 5.3).

Debido a su mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o impedir la rotura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con la presencia de infertilidad reversible en algunas mujeres. En el caso de mujeres con dificultades para concebir o que se estén sometiendo a estudios complementarios de infertilidad, debe considerarse la retirada de los AINEs, incluyendo Dynastat.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente con Dynastat son las náuseas. Las reacciones más graves ocurren de forma poco frecuente a raramente e incluyen acontecimientos cardiovasculares tales como infarto de miocardio e hipotensión grave, así como acontecimientos de hipersensibilidad tales como anafilaxis, angioedema y reacciones cutáneas graves. Tras la cirugía de derivación (bypass) coronaria, los pacientes tratados con Dynastat tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, tales como

acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda; ver secciones 4.3 y 5.1), infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones en la cicatrización de la herida esternal.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación se notificaron en pacientes a los que se administró parecoxib (N=5.402) en 28 ensayos clínicos controlados con placebo. Las notificaciones de la experiencia poscomercialización se han listado como “frecuencia no conocida” ya que las respectivas frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se listan utilizando la terminología MedDRA y se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Frecuencias de reacciones adversas | | | | |
|--|--|--|---|--|
| <u>Muy frecuentes</u> (≥1/10) | <u>Frecuentes</u> (≥1/100, a <1/10) | <u>Poco frecuentes</u> (≥1/1.000, a <1/100) | <u>Raras</u> (≥1/10.000, a <1/1.000) | <u>Frecuencia no conocida</u> |
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | | | |
| | Faringitis, osteítis alveolar (alvéolo seco) | Drenaje seroso anormal de la herida esternal, infección de la herida | | |
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | | | | |
| | Anemia pos-operatoria | Trombocitopenia | | |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | | | |
| | | | Reacción anafilactoide | |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | | | | |
| | Hipopotasemia | Hiper glucemia, anorexia | | |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | | | | |
| | Agitación, insomnio | | | |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | | | | |
| | Hipoestesia, mareo | Trastorno cerebrovascular | | |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | | | | |
| | | Otalgia | | |
| <u>Trastornos cardiacos</u> | | | | |
| | | Infarto de miocardio, bradicardia | | Colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia |
| <u>Trastornos vasculares</u> | | | | |
| | Hipertensión, hipotensión | Hipertensión (agravamiento), hipotensión ortostática | | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | | | | |
| | Insuficiencia respiratoria | Embolia pulmonar | | Disnea |

| Frecuencias de reacciones adversas | | | | |
|---|---|--|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> (≥1/10) | <i>Frecuentes</i> (≥1/100, a <1/10) | <i>Poco frecuentes</i> (≥1/1.000, a <1/100) | <i>Raras</i> (≥1/10.000, a <1/1.000) | <i>Frecuencia no conocida</i> |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | | |
| Náuseas | Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia | Ulceración gastroduodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, ruidos gastrointestinales anormales | Pancreatitis, esofagitis, edema de la boca (hinchazón perioral) | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | | |
| | Prurito, hiperhidrosis | Equimosis, erupción, urticaria | | Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | | |
| | Dolor de espalda | Artralgia | | |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | | |
| | Oliguria | | Insuficiencia renal aguda | Insuficiencia renal |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | | |
| | Edema periférico | Astenia, dolor en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección | | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | | |
| | Aumento de los niveles de creatina en sangre | Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre, GOT sérica aumentada, GPT sérica aumentada, nitrógeno ureico elevado en sangre | | |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | | | | |
| | | Complicación post-intervención (piel) | | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante el período poscomercialización se ha notificado necrolisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de valdecoxib, y no puede descartarse para parecoxib (ver sección 4.4). Además, las siguientes reacciones adversas graves y raras se han notificado en asociación con el uso de AINEs y no se pueden descartar para Dynastat: broncoespasmo y hepatitis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Parecoxib es un profármaco de valdecoxib. Valdecoxib es un inhibidor selectivo de la (COX-2) dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores 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 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 endotelial), sin afectar al tromboxano de las plaquetas. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

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

Uso de parecoxib durante más de 3 días

La mayoría de los ensayos se diseñaron para administrar parecoxib durante un máximo de 3 días. Se agruparon y analizaron los datos de 3 ensayos aleatorizados controlados con placebo, donde los protocolos permitieron el tratamiento con parecoxib durante >3 días. En el análisis combinado de 676 pacientes, 318 recibieron placebo y 358 recibieron parecoxib. De los pacientes tratados con parecoxib, 317 pacientes recibieron parecoxib durante un máximo de 4 días y 32 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que únicamente 8 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y

1 paciente durante 7 o más días. De los pacientes tratados con placebo, 270 pacientes recibieron placebo durante un máximo de 4 días y 43 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que únicamente 3 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y 2 pacientes durante 7 o más días. Ambos grupos tenían unas características demográficas similares. La duración media (DE) del tratamiento fue de 4,1 (0,4) días para parecoxib y 4,2 (0,5) días para placebo, el intervalo fue de 4 a 7 días para parecoxib y de 4 a 9 días para placebo. La aparición de reacciones adversas en los pacientes que recibieron parecoxib durante 4 a 7 días (mediana de duración de 4 días) fue baja después del día 3 de tratamiento y similar al placebo.

Efectos sobre el consumo de opioides

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

Estudios gastrointestinales

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

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

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

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

El primer estudio de cirugía CABG fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, donde se evaluó a pacientes que recibieron 40 mg de parecoxib administrado por vía IV dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido de tratamiento oral con 40 mg de valdecoxib administrado dos veces al día (rama de tratamiento parecoxib/valdecoxib) (n=311), o bien recibieron placebo/placebo (n=151), durante 14 días. Se evaluaron nueve categorías de acontecimientos adversos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, pericarditis, nuevo episodio o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia/fallo renal, complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, hemorragias importantes no digestivas, infecciones, complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Se detectó una incidencia significativamente mayor ($p < 0,05$) de acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia, ACV, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en 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/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 CABG se evaluaron cuatro categorías de acontecimientos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, insuficiencia/fallo renal, úlceras/hemorragias del tracto digestivo superior, complicaciones de la herida quirúrgica). Los pacientes fueron aleatorizados durante las 24 horas posteriores a la cirugía de CABG en las siguientes

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

Estudios en plaquetas

En una serie de pequeños estudios de dosis múltiples en sujetos jóvenes y personas de edad avanzada, dosis de Dynastat 20 o 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 IM o 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 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 IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar tras administraciones IV o IM 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.

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, aunque parecoxib no, se distribuye ampliamente en los eritrocitos.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Personas de edad avanzada

Se ha administrado Dynastat a 335 sujetos de edad avanzada (65 a 96 años de edad) en ensayos farmacocinéticos y terapéuticos. En personas sanas de edad avanzada 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 IV, 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o de toxicidad por administración repetida por

exposición dos veces superior a la exposición humana máxima a parecoxib. Sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros y ratas, las exposiciones sistémicas a valdecoxib (metabolito activo de parecoxib) fueron aproximadamente de 0,8 veces la exposición sistémica en humanos de edad avanzada a la dosis terapéutica máxima recomendada de 80 mg diarios. Dosis superiores estuvieron asociadas con agravamiento y retraso en la cicatrización de infecciones cutáneas, un efecto probablemente asociado con la inhibición de la COX-2.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción, la incidencia de pérdidas posimplantación, 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, 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 de parecoxib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrógenofosfato de disodio.

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los indicados en la sección 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 inyectable de Ringer Lactato o de glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato pues causa precipitación de parecoxib en la solución.

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

Después de la reconstitución

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

No se recomienda la inyección del producto reconstituido en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable u otras soluciones IV que no estén relacionados en la sección 6.6 ya que puede causar la precipitación de la solución.

6.3 Periodo de validez

El periodo de validez del producto no reconstituido es de 3 años.

Se ha demostrado estabilidad física y química en uso de la solución reconstituida, la cual no debe ser ni refrigerada ni congelada, durante un periodo de hasta 24 horas a 25 °C. Por tanto, deben considerarse 24 horas como el periodo de validez máximo del producto reconstituido. No obstante,

debido a la importancia del riesgo de infección microbiológica en productos inyectables, la solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. A menos que tales requerimientos se cumplan, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 12 horas a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio incoloro Tipo I (5 ml) con tapón de goma de butilo, sellados con una cápsula de polipropileno *flip-off* púrpura, sobre el cierre de aluminio.

Dynastat se presenta en envases que contienen 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Disolventes para la reconstitución

Los disolventes adecuados para la reconstitución de Dynastat son:

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

Proceso de reconstitución

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

Tras la reconstitución, el líquido debe ser una solución transparente. Antes de su administración, Dynastat debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas en suspensión y decoloración. La solución no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión. Dynastat 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 IV

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

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

- solución inyectable de Ringer Lactato.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/005

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

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2002

Fecha de la última revalidación: 24/enero/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu..>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de polvo: cada vial contiene 40 mg de parecoxib (como 42,36 mg de parecoxib sódico). Tras la reconstitución, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. 2 ml de polvo reconstituido contienen 40 mg de parecoxib.

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para inyectable).
Polvo de color de blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio en adultos.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, deben utilizarse durante el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz diaria. Hay una experiencia clínica limitada con Dynastat en tratamientos superiores a tres días (ver sección 5.1).

Uso concomitante con analgésicos opioides

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

Personas de edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Sin embargo, en pacientes de edad avanzada con un peso corporal inferior a 50 kg, se debe iniciar el

tratamiento con la mitad de la dosis habitual recomendada de Dynastat y reducir la dosis diaria máxima a 40 mg (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes que puedan estar predispuestos a una retención de líquidos, el tratamiento con parecoxib se debe iniciar con la dosis mínima recomendada (20 mg) y la función renal debe vigilarse estrechamente (ver secciones 4.4 y 5.2). Basándose en la farmacocinética, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de parecoxib en niños con edad inferior a 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, parecoxib no se recomienda en estos pacientes.

Forma de administración

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. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

Después de la reconstitución con los disolventes adecuados, Dynastat **únicamente** puede ser administrado en inyección IM o IV, o en vías IV que perfundan lo siguiente:

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacción alérgica medicamentosa grave previa de cualquier etiología, especialmente reacciones cutáneas tales como síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, o pacientes con 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 (AINEs), incluyendo inhibidores de la COX-2.

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

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

Enfermedad inflamatoria intestinal.

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dynastat ha sido estudiado en cirugía dental, ortopédica, ginecológica (principalmente histerectomía) y en cirugía de derivación (*bypass*) coronaria. La experiencia en otros tipos de cirugía es limitada, por ejemplo cirugía gastrointestinal o urológica (ver sección 5.1).

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

Ante el posible aumento de las reacciones adversas cuando se administran dosis más altas de parecoxib, otros inhibidores de la COX-2 y AINEs, los pacientes tratados con parecoxib deben ser vigilados después de aumentar la dosis y, en el caso de que no se observe un aumento de la eficacia, conviene considerar otras opciones terapéuticas (ver sección 4.2). La experiencia clínica con Dynastat en periodos superiores a los tres días es limitada (ver sección 5.1).

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

Cardiovascular

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

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej.: pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), sólo podrán ser tratados con parecoxib, después de una cuidadosa valoración (ver sección 5.1).

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

Ácido acetilsalicílico y otros AINEs

Los inhibidores de la COX-2 no son sustitutivos del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de las

enfermedades tromboembólicas cardiovasculares, ya que no producen efectos antiplaquetarios. Por ello, no deberá suspenderse ningún tratamiento antiagregante (ver sección 5.1). Se debe tener precaución cuando se administre Dynastat junto con warfarina y otros anticoagulantes orales (ver sección 4.5). Se debe evitar el uso concomitante de parecoxib con otros AINEs diferentes del ácido acetilsalicílico.

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 AINEs y en estudios preclínicos con Dynastat (ver sección 5.3). Se debe tomar la precaución de controlar la incisión quirúrgica con respecto a cualquier signo de infección en los pacientes que reciban Dynastat.

Gastrointestinal

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

Reacciones cutáneas

Durante el periodo poscomercialización en pacientes tratados con parecoxib, se han notificado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas con resultado de muerte), que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson. Adicionalmente, durante el período poscomercialización en pacientes tratados con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib), se han notificado reacciones mortales de necrólisis epidérmica tóxica, que no pueden descartarse para parecoxib (ver sección 4.8). Algunos AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2 se han asociado con un mayor riesgo de erupciones ampollosas fijadas generalizadas medicamentosas (GBFDE, por sus siglas en inglés). Puede aparecer síndrome de DRESS con la exposición a parecoxib teniendo en cuenta otras reacciones cutáneas graves notificadas con la exposición a celecoxib y valdecoxib. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

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

Debe interrumpirse la administración de parecoxib a la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Se sabe que las reacciones cutáneas graves pueden ocurrir con los AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2, así como con otros medicamentos. No obstante, la tasa de notificación de reacciones cutáneas graves parece ser mayor con valdecoxib (el metabolito activo de parecoxib) en comparación con otros inhibidores selectivos de la COX-2. Los pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas pueden tener un riesgo mayor de sufrir reacciones cutáneas (ver sección 4.3). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

Hipersensibilidad

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

Retención de líquidos, edema, renal

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que estaban tomando parecoxib. Por lo tanto, parecoxib debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen comprometida la función cardíaca, edema preexistente, u otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con diuréticos o que por otra parte presenten riesgo de hipovolemia. En caso de que haya evidencia clínica de deterioro del estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas oportunas incluyendo la interrupción de parecoxib.

Durante el periodo poscomercialización, se ha notificado insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con parecoxib (ver sección 4.8). Dado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede producir un deterioro de la función renal y retención de líquidos, se debe tener 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.

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

Hipertensión

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

Insuficiencia hepática

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

Uso con anticoagulantes orales

El uso concomitante de AINEs con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia. Entre los anticoagulantes orales se encuentran la warfarina/anticoagulantes cumarínicos y los nuevos anticoagulantes orales (como apixaban, dabigatrán y rivaroxaban) (ver sección 4.5).

Contenido en sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

El tratamiento anticoagulante debe ser monitorizado en los pacientes que estén tomando warfarina u otros anticoagulantes, en especial durante los primeros días de tratamiento con Dynastat, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, se debe supervisar cuidadosamente el tiempo de protrombina INR (*International Normalised Ratio*) en aquellos pacientes que reciban anticoagulantes orales, concretamente en los primeros días de tratamiento con parecoxib o cuando se cambie la dosis 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 y heparina no afectó la farmacodinamia de la heparina (tiempo parcial de tromboplastina activada) cuando se comparó con la de la heparina sola.

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

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia diurética) o con función renal comprometida, la administración conjunta de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de la angiotensina II, puede causar un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son normalmente reversibles.

Por este motivo, la administración concomitante de estos medicamentos se debe realizar con precaución. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y se debe valorar la necesidad de monitorizar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética 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 concomitantemente con fluconazol (un inhibidor predominantemente de CYP2C9), lo que indica que la dosis de parecoxib debe reducirse en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con fluconazol.

La exposición plasmática (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, se debe tener precaución cuando se administre Dynastat con medicamentos que sean sustratos de CYP2C19 (ej.: fenitoína, diazepam o imipramina).

En dos estudios de interacción farmacocinética en pacientes con artritis reumatoide que recibían semanalmente una dosis estable de metotrexato (5-20 mg/semana, en forma de dosis única administrada por vía oral o IM), valdecoxib administrado por vía oral (10 mg dos veces al día o 40 mg dos veces al día) tuvo un efecto escaso o nulo sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato en equilibrio. Sin embargo, se recomienda proceder con precaución cuando se administre metotrexato simultáneamente con AINEs, puesto que la administración de AINEs puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Debe considerarse una monitorización adecuada de la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administren conjuntamente parecoxib y metotrexato.

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

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

Anestésicos inyectables

La administración conjunta de 40 mg de parecoxib por vía intravenosa con propofol (sustrato de CYP2C9) o midazolam (sustrato de CYP3A4) no afectó ni la farmacocinética (metabolismo y exposición) ni la farmacodinamia (efectos sobre el EEG, tests psicomotores y recuperación de la sedación) del propofol o del midazolam administrados por vía 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 por vía IV, no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética del fentanilo o del alfentanilo (sustratos CYP3A4) administrados por vía IV.

Anestésicos por inhalación

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes del uso de parecoxib en mujeres embarazadas o durante el parto. Sin embargo, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de pérdida del feto tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. En animales, se ha

demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, incluyendo parecoxib, provoca un aumento en la pérdida del embrión, antes y después de la implantación, así como de la mortalidad embrio-fetal (ver secciones 5.1 y 5.3). A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Dynastat puede producir oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido casos de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales remitieron después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse Dynastat, salvo que sea claramente necesario. Cuando se utiliza Dynastat en mujeres que intentan quedarse embarazadas o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, la dosis se debe mantener lo más baja posible y el tratamiento debe ser lo más corto posible. Se debe considerar el control prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a Dynastat durante varios días a partir de la semana gestacional 20. Se debe suspender el uso de Dynastat si se observa oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (ver arriba);

a la madre y el recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, efecto antiagregante que puede aparecer incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas lo que retrasa o prolonga el parto.

Por consiguiente, Dynastat está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

La administración de una dosis única de parecoxib a mujeres lactantes tras una cesárea provocó la transferencia de una cantidad relativamente pequeña de parecoxib y de su metabolito activo valdecoxib a la leche materna, que a su vez provocó la transferencia de una dosis relativa baja al lactante (aproximadamente de un 1% de la dosis materna ajustada al peso). Dynastat no debe ser administrado a mujeres que estén dando el pecho (ver sección 4.3).

Fertilidad

Al igual que ocurre con otros medicamentos inhibidores de la síntesis de ciclooxigenasas/prostaglandinas, no se recomienda el uso de Dynastat en mujeres que estén intentando concebir (ver secciones 4.3, 5.1 y 5.3).

Debido a su mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o impedir la rotura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con la presencia de infertilidad reversible en algunas mujeres. En el caso de mujeres con dificultades para concebir o que se estén sometiendo a estudios complementarios de infertilidad, debe considerarse la retirada de los AINEs, incluyendo Dynastat.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente con Dynastat son las náuseas. Las reacciones más graves ocurren de forma poco frecuente a raramente e incluyen acontecimientos cardiovasculares tales como infarto de miocardio e hipotensión grave, así como acontecimientos de hipersensibilidad tales como anafilaxis, angioedema y reacciones cutáneas graves. Tras la cirugía de derivación (bypass) coronaria, los pacientes tratados con Dynastat tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, tales como

acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda; ver secciones 4.3 y 5.1), infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones en la cicatrización de la herida esternal.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación se notificaron en pacientes a los que se administró parecoxib (N=5.402) en 28 ensayos clínicos controlados con placebo. Las notificaciones de la experiencia poscomercialización se han listado como “frecuencia no conocida” ya que las respectivas frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se listan utilizando la terminología MedDRA y se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Frecuencias de reacciones adversas | | | | |
|--|--|--|---|--|
| <u>Muy frecuentes</u> (≥1/10) | <u>Frecuentes</u> (≥1/100, a <1/10) | <u>Poco frecuentes</u> (≥1/1.000, a <1/100) | <u>Raras (≥1/10.000, a <1/1.000)</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | | | |
| | Faringitis, osteítis alveolar (alvéolo seco) | Drenaje seroso anormal de la herida esternal, infección de la herida | | |
| <u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> | | | | |
| | Anemia pos-operatoria | Trombocitopenia | | |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | | | |
| | | | Reacción anafilactoide | |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | | | | |
| | Hipopotasemia | Hiper glucemia, anorexia | | |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | | | | |
| | Agitación, insomnio | | | |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | | | | |
| | Hipoestesia, mareo | Trastorno cerebrovascular | | |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | | | | |
| | | Otalgia | | |
| <u>Trastornos cardiacos</u> | | | | |
| | | Infarto de miocardio, bradicardia | | Colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia |
| <u>Trastornos vasculares</u> | | | | |
| | Hipertensión, hipotensión | Hipertensión (agravamiento), hipotensión ortostática | | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | | | | |
| | Insuficiencia respiratoria | Embolia pulmonar | | Disnea |

| Frecuencias de reacciones adversas | | | | |
|---|---|--|---|---|
| <i>Muy frecuentes</i> (≥1/10) | <i>Frecuentes</i> (≥1/100, a <1/10) | <i>Poco frecuentes</i> (≥1/1.000, a <1/100) | <i>Raras</i> (≥1/10.000, a <1/1.000) | <i>Frecuencia no conocida</i> |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | | |
| Náuseas | Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, flatulencia | Ulceración gastroduodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, ruidos gastrointestinales anormales | Pancreatitis, esofagitis, edema de la boca (hinchazón perioral) | |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | | |
| | Prurito, hiperhidrosis | Equimosis, erupción, urticaria | | Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | | |
| | Dolor de espalda | Artralgia | | |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | | |
| | Oliguria | | Insuficiencia renal aguda | Insuficiencia renal |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | | | | |
| | Edema periférico | Astenia, dolor en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección | | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema |
| <i>Exploraciones complementarias</i> | | | | |
| | Aumento de los niveles de creatina en sangre | Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, lactatodeshidrogenasa elevada en sangre, GOT sérica aumentada, GPT sérica aumentada, nitrógeno ureico elevado en sangre | | |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | | | | |
| | | Complicación post-intervención (piel) | | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante el período poscomercialización se ha notificado necrolisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de valdecoxib, y no puede descartarse para parecoxib (ver sección 4.4). Además, las siguientes reacciones adversas graves y raras se han notificado en asociación con el uso de AINEs y no se pueden descartar para Dynastat: broncoespasmo y hepatitis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Parecoxib es un profármaco de valdecoxib. Valdecoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 dentro del intervalo de dosis utilizado en la práctica clínica. La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La COX-2 es la isoforma de la enzima inducida por estímulos proinflamatorios y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores 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 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 endotelial), sin afectar al tromboxano de las plaquetas. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

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

Uso de parecoxib durante más de 3 días

La mayoría de los ensayos se diseñaron para administrar parecoxib durante un máximo de 3 días. Se agruparon y analizaron los datos de 3 ensayos aleatorizados controlados con placebo, donde los protocolos permitieron el tratamiento con parecoxib durante >3 días. En el análisis combinado de 676 pacientes, 318 recibieron placebo y 358 recibieron parecoxib. De los pacientes tratados con parecoxib, 317 pacientes recibieron parecoxib durante un máximo de 4 días y 32 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que únicamente 8 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y 1 paciente durante 7 o más días. De los pacientes tratados con placebo, 270 pacientes recibieron placebo durante un máximo de 4 días y 43 pacientes durante un máximo de 5 días, mientras que

únicamente 3 pacientes fueron tratados durante un máximo de 6 días y 2 pacientes durante 7 o más días. Ambos grupos tenían unas características demográficas similares. La duración media (DE) del tratamiento fue de 4,1 (0,4) días para parecoxib y 4,2 (0,5) días para placebo, el intervalo fue de 4 a 7 días para parecoxib y de 4 a 9 días para placebo. La aparición de reacciones adversas en los pacientes que recibieron parecoxib durante 4 a 7 días (mediana de duración de 4 días) fue baja después del día 3 de tratamiento y similar al placebo.

Efectos sobre el consumo de opioides

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

Estudios gastrointestinales

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

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

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

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

El primer estudio de cirugía CABG fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, donde se evaluó a pacientes que recibieron 40 mg de parecoxib administrado por vía IV dos veces al día durante un mínimo de 3 días, seguido de tratamiento oral con 40 mg de valdecoxib administrado dos veces al día (rama de tratamiento parecoxib/valdecoxib) (n=311), o bien recibieron placebo/placebo (n=151), durante 14 días. Se evaluaron nueve categorías de acontecimientos adversos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, pericarditis, nuevo episodio o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia/fallo renal, complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, hemorragias importantes no digestivas, infecciones, complicaciones pulmonares no infecciosas y muerte). Se detectó una incidencia significativamente mayor ($p < 0,05$) de acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares (infarto de miocardio, isquemia, ACV, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en 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/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 CABG se evaluaron cuatro categorías de acontecimientos predefinidos (acontecimientos tromboembólicos/cardiovasculares, insuficiencia/fallo renal, úlceras/hemorragias del tracto digestivo superior, complicaciones de la herida quirúrgica). Los pacientes fueron aleatorizados durante las 24 horas posteriores a la cirugía CABG en las siguientes 3 ramas de tratamiento: una primera rama en la que los pacientes recibieron una dosis inicial de 40 mg de parecoxib administrado por vía IV, seguida de 20 mg de parecoxib 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 administrado por vía IV, seguida de 20 mg de parecoxib IV cada 12 horas durante un período mínimo de 3 días, y que continuaron con tratamiento oral de 20 mg de valdecoxib cada 12 horas (n=525) hasta completar los 10 días del tratamiento, o bien recibieron placebo por vía IV seguido de placebo por vía oral (n=525). No se observaron diferencias significativas en el perfil global de seguridad, incluyendo las mismas cuatro categorías de acontecimientos predefinidas en el segundo estudio de cirugía de derivación (*bypass*) coronaria descrito anteriormente, en el periodo postoperatorio de los pacientes, independientemente de que recibieran parecoxib/valdecoxib o placebo.

Estudios en plaquetas

En una serie de pequeños estudios de dosis múltiples en sujetos jóvenes y personas de edad avanzada, dosis de Dynastat 20 o 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 IM o 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 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 IV e IM. La exposición a parecoxib fue similar tras administraciones IV o IM 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.

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, aunque parecoxib no, se distribuye ampliamente en los eritrocitos.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Personas de edad avanzada

Se ha administrado Dynastat a 335 sujetos de edad avanzada (65 a 96 años de edad) en ensayos farmacocinéticos y terapéuticos. En personas sanas de edad avanzada 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 IV, 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o de toxicidad por administración repetida por exposición dos veces superior a la exposición humana máxima a parecoxib. Sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros y ratas, las exposiciones sistémicas a valdecoxib

(metabolito activo de parecoxib) fueron aproximadamente de 0,8 veces la exposición sistémica en humanos de edad avanzada a la dosis terapéutica máxima recomendada de 80 mg diarios. Dosis superiores estuvieron asociadas con agravamiento y retraso en la cicatrización de infecciones cutáneas, un efecto probablemente asociado con la inhibición de la COX-2.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción, la incidencia de pérdidas posimplantación, 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, 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 de parecoxib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Hidrógenofosfato de disodio

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

Disolvente

Cloruro sódico

Acido clorhídrico o hidróxido sódico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los indicados en la sección 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 inyectable de Ringer Lactato o de glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato pues causa precipitación de parecoxib en la solución.

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

Después de la reconstitución

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

No se recomienda la inyección del producto reconstituido en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable u otras soluciones IV que no estén relacionados en la sección 6.6 ya que puede causar la precipitación de la solución.

6.3 Periodo de validez

El periodo de validez del producto no reconstituido es de 3 años.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de parecoxib sódico

Viales de vidrio incoloro Tipo I (5 ml) con tapón de goma de butilo, sellados con una cápsula de polipropileno *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 + 1: contiene 1 vial de polvo y 1 ampolla de disolvente.

Envase 3 + 3: contiene 3 viales de polvo y 3 ampollas de disolvente.

Envase 5 + 5: contiene 5 viales de polvo y 5 ampollas de disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Disolventes para la reconstitución

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

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

- solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%)
- solución inyectable/para perfusión de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) y glucosa 50 mg/ml (5%)

Proceso de reconstitución

Emplear una técnica aséptica para reconstituir el liofilizado de parecoxib (como parecoxib).

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

Tras la reconstitución, el líquido debe ser una solución transparente. Antes de su administración, Dynastat debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas en suspensión y decoloración. La solución no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión. Dynastat 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 IV

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/006-008

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

Fecha de la primera autorización: 22/marzo/2002
Fecha de la última revalidación: 24/enero/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR: 40 mg viales

TEXTO DEL ESTUCHE - EU/1/02/209/005

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo para solución inyectable
parecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib, como 42,36 mg de parecoxib sódico. Tras la reconstitución con 2 ml de disolvente, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. Por tanto, 2 ml de solución reconstituida proporcionan 40 mg de parecoxib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también hidrógenofosfato de disodio, ácido fosfórico e hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable.

10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Vía intramuscular o intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente (en 24 horas si se ha preparado en condiciones asépticas), y no se debe congelar ni refrigerar.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Para más información sobre la conservación, consulte el prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL: 40 mg

TEXTO PARA LA ETIQUETA DEL VIAL - EU/1/02/209/005

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dynastat 40 mg polvo para inyectable
parecoxib
IV/IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR: 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

TEXTO DEL ESTUCHE - EU/1/02/209/006

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable
parecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib, como 42,36 mg de parecoxib sódico. Tras la reconstitución con 2 ml de disolvente, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. Por tanto, 2 ml de solución reconstituida proporcionan 40 mg de parecoxib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también hidrógenofosfato de disodio, ácido fosfórico e hidróxido sódico.

La ampolla de 2 ml de disolvente contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

1 vial y 1 ampolla de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Vía intramuscular o intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente (en 24 horas si se ha preparado en

condiciones asépticas), y no se debe congelar ni refrigerar.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Para más información sobre la conservación, consulte el prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR: 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

TEXTO DEL ESTUCHE - EU/1/02/209/007

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable
parecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib, como 42,36 mg de parecoxib sódico. Tras la reconstitución con 2 ml de disolvente, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. Por tanto, 2 ml de solución reconstituida proporcionan 40 mg de parecoxib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también hidrógenofosfato de disodio, ácido fosfórico e hidróxido sódico.

La ampolla de 2 ml de disolvente contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

3 viales y 3 ampollas de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Vía intramuscular o intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente (en 24 horas si se ha preparado en condiciones asépticas), y no se debe congelar ni refrigerar.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Para más información sobre la conservación, consulte el prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE EXTERIOR: 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

TEXTO DEL ESTUCHE - EU/1/02/209/008

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable
parecoxib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 40 mg de parecoxib, como 42,36 mg de parecoxib sódico. Tras la reconstitución con 2 ml de disolvente, la concentración de parecoxib es de 20 mg/ml. Por tanto, 2 ml de solución reconstituida proporcionan 40 mg de parecoxib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene también hidrógenofosfato de disodio, ácido fosfórico e hidróxido sódico.

La ampolla de 2 ml de disolvente contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

5 viales y 5 ampollas de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Vía intramuscular o intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

El medicamento reconstituido debe ser utilizado inmediatamente (en 24 horas si se ha preparado en

condiciones asépticas), y no se debe congelar ni refrigerar.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución. Para más información sobre la conservación, consulte el prospecto.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/209/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL: 40 mg

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DEL VIAL - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 and
EU/1/02/209/008**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dynastat 40 mg polvo para inyectable
parecoxib
IV/IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA AMPOLLA DE DISOLVENTE: 2 ml

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA AMPOLLA - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 y
EU/1/02/209/008**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Dynastat 40 mg

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Dynastat 40 mg polvo para solución inyectable parecoxib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dynastat y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dynastat
3. Cómo usar Dynastat
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dynastat
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dynastat y para qué se utiliza

Dynastat contiene el principio activo parecoxib.

Dynastat se utiliza en el tratamiento a corto plazo del dolor en adultos después de una operación. Perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la COX-2 (abreviatura de *ciclo-oxigenasa-2*). Algunas veces el dolor y la inflamación son causados por unas sustancias del organismo llamadas *prostaglandinas*. Dynastat actúa reduciendo la cantidad de estas prostaglandinas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dynastat

No use Dynastat

- si es alérgico a parecoxib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si ha tenido una reacción alérgica grave (especialmente una reacción cutánea grave) a cualquier medicamento
- si ha tenido una reacción alérgica a un grupo de medicamentos denominados “sulfamidas” (p.ej.: algunos antibióticos utilizados para tratar infecciones)
- si tiene actualmente una úlcera o hemorragia gástrica o intestinal en el estómago o intestino
- si ha tenido una reacción alérgica al ácido acetilsalicílico (aspirina), o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (p.ej.: ibuprofeno) o a inhibidores de la COX-2. Las reacciones pueden incluir jadeos (broncoespasmo), obstrucción de la nariz, picor de la piel, erupción o hinchazón de la cara, labios o lengua, u otras reacciones alérgicas o pólipos nasales tras tomar alguno de estos medicamentos
- si está embarazada de más de 6 meses
- si está en periodo de lactancia
- si padece una enfermedad grave en el hígado
- si padece inflamación intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- si padece insuficiencia cardíaca
- si va a ser sometido a cirugía cardíaca (*bypass*) o a cirugía en sus arterias (incluyendo cualquier procedimiento arterial coronario)

- si padece una enfermedad cardíaca y/o enfermedad cerebrovascular diagnosticada, p.ej.: si ha tenido un ataque al corazón, o un ictus, o un accidente cerebral isquémico transitorio, o algún bloqueo de los vasos sanguíneos que haya impedido la circulación al corazón o al cerebro, o ha sido sometido a una operación para desbloquear sus arterias o para realizar un *bypass*
- si tiene o ha tenido problemas en la circulación de la sangre (enfermedad arterial periférica).

Si le ocurre alguna de estas cosas, no se le administrará la inyección. **Dígaselo a su médico o enfermero inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

No use Dynastat si tiene actualmente una úlcera gástrica o intestinal o hemorragia gastrointestinal

No use Dynastat si padece una enfermedad grave en el hígado

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Dynastat:

- si ha tenido anteriormente una úlcera, hemorragia o perforación en el tracto gastrointestinal
- si ha tenido una reacción cutánea (p.ej.: erupciones, habones, ronchas, ampollas, rayas rojas) con cualquier medicamento
- si está tomando ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros AINEs (p.ej. : ibuprofeno)
- si fuma o bebe alcohol
- si tiene diabetes
- si sufre una angina de pecho, tiene coágulos en la sangre, la tensión arterial alta o el colesterol elevado
- si está en tratamiento antiagregante
- si tiene retención de líquidos (*edema*)
- si padece una enfermedad del riñón o del hígado
- si está deshidratado, esto puede suceder si usted ha tenido diarrea o ha estado vomitando o no ha podido tomar líquidos
- si tiene una infección, puesto que podría enmascarar la fiebre (que es un signo de infección)
- si recibe medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p.ej.: warfarina/anticoagulantes similares a la warfarina o medicamentos orales nuevos contra la coagulación, p.ej.: apixaban, dabigatran y rivaroxaban)
- si utiliza medicamentos denominados corticosteroides (p.ej.: prednisona)
- si utiliza una clase de medicamentos usados para tratar la depresión denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej.: sertralina)

Dynastat puede llevar a un aumento de la tensión arterial o a un empeoramiento de una tensión arterial ya elevada, lo que puede resultar en un incremento de los efectos secundarios asociados con enfermedades de corazón. Puede que su médico quiera hacer un seguimiento de su tensión arterial durante el tratamiento con Dynastat.

Pueden producirse erupciones cutáneas potencialmente mortales con el uso de Dynastat y se debe suspender el tratamiento ante la primera aparición de una erupción cutánea, ampollas y descamación de la piel, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si presenta una erupción cutánea, otros signos y síntomas en la piel o las mucosas (como el interior de las mejillas o los labios), solicite la atención urgente de un médico e infórmele de que está tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

No se debe administrar Dynastat a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Dynastat

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Los medicamentos algunas veces pueden interferir unos con otros. Su médico puede reducir la dosis de Dynastat o de otros medicamentos, o puede necesitar tomar otro medicamento diferente. Es especialmente importante mencionar:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros medicamentos antiinflamatorios
- Fluconazol - utilizado para las infecciones por hongos
- Inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina II, bloqueantes β adrenérgicos y diuréticos - utilizados para la tensión arterial alta y los problemas del corazón
- Ciclosporina o tacrolimus - utilizados después de los trasplantes
- Warfarina - u otros medicamentos similares a la warfarina utilizados para prevenir los coágulos sanguíneos, incluidos los medicamentos nuevos, como apixaban, dabigatran y rivaroxaban
- Litio - utilizado para tratar la depresión
- Rifampicina - utilizada para las infecciones por bacterias
- Antiarrítmicos - utilizados para tratar latidos cardíacos irregulares
- Fenitoína o carbamazepina - utilizadas para la epilepsia
- Metotrexato - utilizado para la artritis reumatoide y el cáncer
- Diazepam - utilizado para la sedación y la ansiedad
- Omeprazol - utilizado para el tratamiento de las úlceras

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Dynastat no se debe utilizar si se encuentra en los últimos 3 meses de embarazo, ya que podría dañar al feto o causar problemas en el parto. Dynastat puede causar problemas renales y cardíacos en el feto. Dynastat puede afectar a su tendencia y a la de su bebé a sangrar y hacer que el parto se retrase o dure más de lo esperado. Dynastat no se debe utilizar durante los primeros 6 meses de embarazo a menos que sea absolutamente necesario y así lo indique su médico. Si necesita tratamiento durante este periodo o mientras intenta quedarse embarazada, se debe utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo posible. Si se utiliza durante más de unos pocos días a partir de las 20 semanas de embarazo, Dynastat puede causar problemas renales en el feto que pueden dar lugar a niveles bajos del líquido amniótico que rodea al bebé (oligohidramnios) o estrechamiento de un vaso sanguíneo (conducto arterial) en el corazón del bebé. Si necesita tratamiento durante más de unos pocos días, su médico puede recomendarle un control adicional.
- **Si está en periodo de lactancia**, no deben administrarle Dynastat, ya que una pequeña cantidad de Dynastat se va a transferir a la leche materna.
- Los AINEs, entre los que se incluye Dynastat, pueden dificultar el quedarse embarazada. Informe a su médico si está pensando quedarse embarazada o si tiene problemas para concebir.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente usted mareado o cansado tras la inyección, no conduzca ni use maquinaria hasta que se sienta mejor de nuevo.

Dynastat contiene sodio

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

3. Cómo usar Dynastat

Dynastat le será administrado por un médico o un enfermero. Ellos disolverán el polvo antes, y luego le inyectarán la solución en una vena o en un músculo. La inyección puede administrarse rápida y directamente en una vena o en una vía intravenosa existente (un conducto fino que se introduce en una vena), o bien se puede administrar lenta y profundamente en el músculo. Sólo le inyectarán Dynastat durante un periodo corto y únicamente para el alivio del dolor.

La dosis habitual para iniciar el tratamiento es 40 mg.

Pueden administrarle otra dosis - de 20 mg o 40 mg – de 6 a 12 horas después de la primera.

No deben administrarle más de 80 mg en 24 horas.

A algunas personas se les pueden administrar dosis más bajas:

- Personas con problemas de hígado
- Personas con problemas graves de riñón
- Pacientes mayores de 65 años con un peso inferior a 50 kg
- Personas que tomen fluconazol

Si Dynastat se usa con medicamentos que suprimen el dolor fuerte (llamados analgésicos opiáceos) tales como morfina, la dosis de Dynastat será la misma que la que se describe anteriormente.

Si se le administran más Dynastat del que debería, puede experimentar efectos adversos que han sido comunicados con las dosis recomendadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con Dynastat e informe a su médico inmediatamente:

- si desarrolla una erupción o ulceración que pudiera aparecer en cualquier parte de su cuerpo (p.ej.: piel, boca, ojos, cara, labios o lengua), o desarrolla cualquier otro signo de reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios o la lengua, que pueda causar pitidos, dificultad para respirar, o para tragar (potencialmente mortal) – esto sucede **en raras ocasiones**
- si tiene hinchazón, ampollas o tiene descamación de la piel - esto sucede con frecuencia desconocida
- la aparición de estas reacciones cutáneas puede tener lugar en cualquier momento, si bien suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento; la frecuencia de notificación de estos acontecimientos parece ser mayor con valdecoxib, un medicamento relacionado con parecoxib, en comparación con otros inhibidores de la COX-2
- si tiene ictericia (su piel o el blanco de los ojos se vuelve de color amarillo)
- si tiene cualquier signo de hemorragia en el estómago o en el intestino, tales como heces ennegrecidas o sanguinolentas, o vómitos con sangre

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 persona de cada 10

- Náuseas (sensación de malestar)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 10

- Cambio en la tensión arterial (subida o bajada)
- Puede tener dolor de espalda
- Pueden hincharse las piernas, tobillos y pies (retención de líquidos)
- Puede sentir entumecimiento – puede que pierda sensibilidad en la piel al dolor y al tacto
- Puede tener vómitos, dolor de estómago, indigestión, estreñimiento, hinchazón y gases
- Las pruebas de función renal pueden mostrar alteraciones
- Puede sentir agitación o tener dificultades para dormir
- Mareo
- Hay un riesgo de anemia – cambios en las células rojas de la sangre tras una operación que le pueden causar fatiga y dificultad al respirar
- Puede tener la garganta dolorida o dificultades para respirar (sensación de falta de aliento)
- Puede tener picor en la piel
- Puede orinar menos de lo habitual

- Alvéolo seco (inflamación y dolor tras una extracción dental)
- Aumento de la sudoración
- Disminución de los niveles de potasio en los análisis de sangre

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 100

- Ataque al corazón
- Existe riesgo de padecer una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo ictus, o accidente cerebral isquémico transitorio (disminución transitoria del flujo de sangre al cerebro) / mini-ictus o angina, o bloqueo de los vasos sanguíneos que van al corazón o al cerebro
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Empeoramiento de la tensión arterial alta
- Úlceras digestivas, reflujo ácido estomacal crónico
- El corazón puede latir más lento
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie
- Los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones de la función del hígado
- Puede tener moratones con facilidad debido a un recuento bajo de plaquetas en la sangre
- Las heridas de una operación pueden infectarse, pueden tener secreción anormal
- Piel decolorada (cardenales)
- Complicaciones en la cicatrización de la piel tras una operación
- Los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de azúcar
- Dolor o reacción en el lugar de la inyección
- Erupción, o erupción aumentada con picor (habón urticarial)
- Anorexia (pérdida de apetito)
- Dolor en las articulaciones
- Niveles elevados de enzimas en sangre en analíticas sanguíneas que indican la existencia de una lesión o estrés en el corazón, cerebro o tejido muscular
- Boca seca
- Debilidad muscular
- Dolor de oído
- Sonidos abdominales anormales

Raros: pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000

- Insuficiencia renal aguda
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Inflamación de la garganta (esófago)
- Inflamación del páncreas (puede dar lugar a dolor de estómago)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Colapso debido a una grave bajada de tensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares
- Dificultad para respirar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dynastat

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Es recomendable que Dynastat se utilice lo antes posible una vez mezclado con el disolvente, aunque se puede conservar si se siguen estrictamente las instrucciones que hay al final del prospecto.

La solución inyectable debe ser un líquido transparente e incoloro. La solución no debe utilizarse **si hay partículas** en la solución inyectable o si el polvo o la solución están descoloridos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dynastat

- El principio activo es parecoxib (como parecoxib sódico). Cada vial contiene 40 mg de parecoxib como parecoxib sódico 42,36 mg. Cuando se reconstituye con 2 ml de disolvente, se obtienen 20 mg/ml de parecoxib. Cuando se reconstituye en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contiene aproximadamente 0,44 mEq de sodio por vial.
- Los demás componentes son:
 - Hidrógenofosfato de disodio
 - Ácido fosfórico y/o hidróxido sódico (para ajuste del pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Dynastat está disponible como un polvo de color blanco a blanquecino.

El polvo está contenido en viales de vidrio incoloros (5 ml) con un tapón, sellados con una cápsula *flip-off* púrpura, sobre el cierre de aluminio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Responsable de la fabricación: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Bélgica.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+ 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios

Dosis. 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 6-12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg/día. La inyección IV en bolus puede administrarse rápida y directamente en una vena o en una vía IV existente. La inyección IM se debe administrar lenta y profundamente en el músculo.

Hay una experiencia clínica limitada con Dynastat en tratamientos superiores a 3 días.

Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, se deben utilizar durante el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz diaria.

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

La administración es por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV). La inyección IM debe realizarse lenta y profundamente en el músculo, y la inyección IV en bolus puede realizarse rápida y directamente en una vena o en una vía IV existente.

Vías de administración diferentes a IV o IM

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

Disolventes para la reconstitución

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos. Debe reconstituirse sólo con uno de los siguientes:

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

No se pueden utilizar para reconstitución las siguientes soluciones:

- **No** se recomienda utilizar para la reconstitución una solución inyectable de Ringer Lactato o de glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable, pues causa precipitación de parecoxib en la solución.
- **No** se recomienda utilizar para la reconstitución agua estéril para preparaciones inyectables, ya que la solución resultante no es isotónica.

Proceso de reconstitución

Emplear una técnica aséptica para reconstituir el liofilizado de parecoxib (como parecoxib sódico).

Vial de 40 mg: 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 de parecoxib.

Disolver el polvo por completo agitándolo con un movimiento suave e inspeccionar la solución reconstituída antes de su uso.

La solución reconstituída no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión.

Todo el contenido del vial deberá ser utilizado para una única administración. Si se requiere una dosis inferior a 40 mg, se debe desechar el volumen sobrante de solución reconstituida que quede en el vial.

Compatibilidad de la solución en la vía IV

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

Tras la reconstitución con los disolventes adecuados, Dynastat puede inyectarse únicamente por vía IV o IM, o en vías IV que perfundan lo siguiente:

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

No se recomienda la inyección del producto reconstituido en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable, u otras soluciones IV que no se hayan enumerado en esta sección, ya que puede causar la precipitación de la solución.

La solución es para una administración única y no debe conservarse en nevera ni congelarse.

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

Prospecto: información para el usuario

Dynastat 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable parecoxib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dynastat y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dynastat
3. Cómo usar Dynastat
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dynastat
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dynastat y para qué se utiliza

Dynastat contiene el principio activo parecoxib.

Dynastat se utiliza en el tratamiento a corto plazo del dolor en adultos después de una operación. Perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la COX-2 (abreviatura de *ciclo-oxigenasa-2*). Algunas veces el dolor y la inflamación son causados por unas sustancias del organismo llamadas *prostaglandinas*. Dynastat actúa reduciendo la cantidad de estas prostaglandinas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dynastat

No use Dynastat

- si es alérgico a parecoxib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si ha tenido una reacción alérgica grave (especialmente una reacción cutánea grave) a cualquier medicamento
- si ha tenido una reacción alérgica a un grupo de medicamentos denominados “sulfamidas” (p.ej.: algunos antibióticos utilizados para tratar infecciones)
- si tiene actualmente una úlcera o hemorragia gástrica o intestinal en el estómago o intestino
- si ha tenido una reacción alérgica al ácido acetilsalicílico (aspirina), o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (p.ej.: ibuprofeno) o a inhibidores de la COX-2. Las reacciones pueden incluir jadeos (broncoespasmo), obstrucción de la nariz, picor de la piel, erupción o hinchazón de la cara, labios o lengua, u otras reacciones alérgicas o pólipos nasales tras tomar alguno de estos medicamentos
- si está embarazada de más de 6 meses
- si está en periodo de lactancia
- si padece una enfermedad grave en el hígado
- si padece inflamación intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn)
- si padece insuficiencia cardíaca
- si va a ser sometido a cirugía cardíaca (*bypass*) o a cirugía en sus arterias (incluyendo cualquier procedimiento arterial coronario)
- si padece una enfermedad cardíaca y/o enfermedad cerebrovascular diagnosticada, p.ej.: si ha tenido un ataque al corazón, o un ictus, o un accidente cerebral isquémico transitorio, o algún

- bloqueo de los vasos sanguíneos que haya impedido la circulación al corazón o al cerebro, o ha sido sometido a una operación para desbloquear sus arterias o para realizar un *bypass*
- si tiene o ha tenido problemas en la circulación de la sangre (enfermedad arterial periférica).

Si le ocurre alguna de estas cosas, no se le administrará la inyección. **Dígasele a su médico o enfermero inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

No use Dynastat si tiene actualmente una úlcera gástrica o intestinal o hemorragia gastrointestinal

No use Dynastat si padece una enfermedad grave en el hígado

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar Dynastat:

- si ha tenido anteriormente una úlcera, hemorragia o perforación en el tracto gastrointestinal
- si ha tenido una reacción cutánea (p.ej.: erupciones, habones, ronchas, ampollas, rayas rojas) con cualquier medicamento
- si está tomando ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros AINEs (p.ej. : ibuprofeno)
- si fuma o bebe alcohol
- si tiene diabetes
- si sufre una angina de pecho, tiene coágulos en la sangre, la tensión arterial alta o el colesterol elevado
- si está en tratamiento antiagregante
- si tiene retención de líquidos (*edema*)
- si padece una enfermedad del riñón o del hígado
- si está deshidratado, esto puede suceder si usted ha tenido diarrea o ha estado vomitando o no ha podido tomar líquidos
- si tiene una infección, puesto que podría enmascarar la fiebre (que es un signo de infección)
- si recibe medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p.ej.: warfarina/anticoagulantes similares a la warfarina o medicamentos orales nuevos contra la coagulación, p.ej.: apixaban, dabigatran y rivaroxaban)
- si utiliza medicamentos denominados corticosteroides (p.ej.: prednisona)
- si utiliza una clase de medicamentos usados para tratar la depresión denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej.: sertralina)

Dynastat puede llevar a un aumento de la tensión arterial o a un empeoramiento de una tensión arterial ya elevada, lo que puede resultar en un incremento de los efectos secundarios asociados con enfermedades de corazón. Puede que su médico quiera hacer un seguimiento de su tensión arterial durante el tratamiento con Dynastat.

Pueden producirse erupciones cutáneas potencialmente mortales con el uso de Dynastat y se debe suspender el tratamiento ante la primera aparición de una erupción cutánea, ampollas y descamación de la piel, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si presenta una erupción cutánea, otros signos y síntomas en la piel o las mucosas (como el interior de las mejillas o los labios), solicite la atención urgente de un médico e infórmele de que está tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

No se debe administrar Dynastat a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Dynastat

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Los medicamentos algunas veces pueden interferir unos con otros. Su médico puede reducir la dosis de Dynastat o de otros medicamentos, o puede necesitar tomar otro medicamento diferente. Es especialmente importante mencionar:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina) u otros medicamentos antiinflamatorios
- Fluconazol - utilizado para las infecciones por hongos
- Inhibidores de la ECA, inhibidores de la angiotensina II, bloqueantes β adrenérgicos y diuréticos - utilizados para la tensión arterial alta y los problemas del corazón
- Ciclosporina o tacrolimus - utilizados después de los trasplantes
- Warfarina - u otros medicamentos similares a la warfarina utilizados para prevenir los coágulos sanguíneos, incluidos los medicamentos nuevos, como apixaban, dabigatran y rivaroxaban
- Litio - utilizado para tratar la depresión
- Rifampicina - utilizada para las infecciones por bacterias
- Antiarrítmicos - utilizados para tratar latidos cardíacos irregulares
- Fenitoína o carbamazepina - utilizadas para la epilepsia
- Metotrexato - utilizado para la artritis reumatoide y el cáncer
- Diazepam - utilizado para la sedación y la ansiedad
- Omeprazol - utilizado para el tratamiento de las úlceras

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Dynastat no se debe utilizar si se encuentra en los últimos 3 meses de embarazo, ya que podría dañar al feto o causar problemas en el parto. Dynastat puede causar problemas renales y cardíacos en el feto. Dynastat puede afectar a su tendencia y a la de su bebé a sangrar y hacer que el parto se retrase o dure más de lo esperado. Dynastat no se debe utilizar durante los primeros 6 meses de embarazo a menos que sea absolutamente necesario y así lo indique su médico. Si necesita tratamiento durante este periodo o mientras intenta quedarse embarazada, se debe utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo posible. Si se utiliza durante más de unos pocos días a partir de las 20 semanas de embarazo, Dynastat puede causar problemas renales en el feto que pueden dar lugar a niveles bajos del líquido amniótico que rodea al bebé (oligohidramnios) o estrechamiento de un vaso sanguíneo (conducto arterial) en el corazón del bebé. Si necesita tratamiento durante más de unos pocos días, su médico puede recomendarle un control adicional.
- **Si está en periodo de lactancia**, no deben administrarle Dynastat, ya que una pequeña cantidad de Dynastat se va a transferir a la leche materna.
- Los AINEs, entre los que se incluye Dynastat, pueden dificultar el quedarse embarazada. Informe a su médico si está pensando quedarse embarazada o si tiene problemas para concebir.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente usted mareado o cansado tras la inyección, no conduzca ni use maquinaria hasta que se sienta mejor de nuevo.

Dynastat contiene sodio

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

3. Cómo usar Dynastat

Dynastat le será administrado por un médico o un enfermero. Ellos disolverán el polvo antes, y luego le inyectarán la solución en una vena o en un músculo. La inyección puede administrarse rápida y directamente en una vena o en una vía intravenosa existente (un conducto fino que se introduce en una vena), o bien se puede administrar lenta y profundamente en el músculo. Sólo le inyectarán Dynastat durante un periodo corto y únicamente para el alivio del dolor.

La dosis habitual para iniciar el tratamiento es 40 mg.

Pueden administrarle otra dosis - de 20 mg o 40 mg – de 6 a 12 horas después de la primera.

No deben administrarle más de 80 mg en 24 horas.

A algunas personas se les pueden administrar dosis más bajas:

- Personas con problemas de hígado
- Personas con problemas graves de riñón
- Pacientes mayores de 65 años con un peso inferior a 50 kg
- Personas que tomen fluconazol

Si Dynastat se usa con medicamentos que suprimen el dolor fuerte (llamados analgésicos opiáceos) tales como morfina, la dosis de Dynastat será la misma que la que se describe anteriormente.

Si se le administran más Dynastat del que debería, puede experimentar efectos adversos que han sido comunicados con las dosis recomendadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con Dynastat e informe a su médico inmediatamente:

- si desarrolla una erupción o ulceración que pudiera aparecer en cualquier parte de su cuerpo (p.ej.: piel, boca, ojos, cara, labios o lengua), o desarrolla cualquier otro signo de reacción alérgica como erupción cutánea, hinchazón de la cara, los labios o la lengua, que pueda causar pitidos, dificultad para respirar, o para tragar (potencialmente mortal) – esto sucede en **raras ocasiones**
- si tiene hinchazón, ampollas o tiene descamación de la piel - esto sucede con frecuencia desconocida
- la aparición de estas reacciones cutáneas puede tener lugar en cualquier momento, si bien suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento; la frecuencia de notificación de estos acontecimientos parece ser mayor con valdecoxib, un medicamento relacionado con parecoxib, en comparación con otros inhibidores de la COX-2
- si tiene ictericia (su piel o el blanco de los ojos se vuelve de color amarillo)
- si tiene cualquier signo de hemorragia en el estómago o en el intestino, tales como heces ennegrecidas o sanguinolentas, o vómitos con sangre

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 persona de cada 10

- Náuseas (sensación de malestar)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 10

- Cambio en la tensión arterial (subida o bajada)
- Puede tener dolor de espalda
- Pueden hincharse las piernas, tobillos y pies (retención de líquidos)
- Puede sentir entumecimiento – puede que pierda sensibilidad en la piel al dolor y al tacto
- Puede tener vómitos, dolor de estómago, indigestión, estreñimiento, hinchazón y gases
- Las pruebas de función renal pueden mostrar alteraciones
- Puede sentir agitación o tener dificultades para dormir
- Mareo
- Hay un riesgo de anemia – cambios en las células rojas de la sangre tras una operación que le pueden causar fatiga y dificultad al respirar
- Puede tener la garganta dolorida o dificultades para respirar (sensación de falta de aliento)
- Puede tener picor en la piel
- Puede orinar menos de lo habitual

- Alvéolo seco (inflamación y dolor tras una extracción dental)
- Aumento de la sudoración
- Disminución de los niveles de potasio en los análisis de sangre

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 100

- Ataque al corazón
- Existe riesgo de padecer una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo ictus, o accidente cerebral isquémico transitorio (disminución transitoria del flujo de sangre al cerebro) / mini-ictus o angina, o bloqueo de los vasos sanguíneos que van al corazón o al cerebro
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Empeoramiento de la tensión arterial alta
- Úlceras digestivas, reflujo ácido estomacal crónico
- El corazón puede latir más lento
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie
- Los análisis de sangre pueden mostrar alteraciones de la función del hígado
- Puede tener moratones con facilidad debido a un recuento bajo de plaquetas en la sangre
- Las heridas de una operación pueden infectarse, pueden tener secreción anormal
- Piel decolorada (cardenales)
- Complicaciones en la cicatrización de la piel tras una operación
- Los análisis de sangre pueden mostrar niveles elevados de azúcar
- Dolor o reacción en el lugar de la inyección
- Erupción, o erupción aumentada con picor (habón urticarial)
- Anorexia (pérdida de apetito)
- Dolor en las articulaciones
- Niveles elevados de enzimas en sangre en analíticas sanguíneas que indican la existencia de una lesión o estrés en el corazón, cerebro o tejido muscular
- Boca seca
- Debilidad muscular
- Dolor de oído
- Sonidos abdominales anormales

Raros: pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000

- Insuficiencia renal aguda
- Hepatitis (inflamación del hígado)
- Inflamación de la garganta (esófago)
- Inflamación del páncreas (puede dar lugar a dolor de estómago)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Colapso debido a una grave bajada de tensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares
- Dificultad para respirar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dynastat

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación antes de la reconstitución.

Es recomendable que Dynastat se utilice lo antes posible una vez mezclado con el disolvente, aunque se puede conservar si se siguen estrictamente las instrucciones que hay al final del prospecto.

La solución inyectable debe ser un líquido transparente e incoloro. La solución no debe utilizarse si **hay partículas** en la solución inyectable o si el polvo o la solución están descoloridos.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dynastat

- El principio activo es parecoxib (como parecoxib sódico). Cada vial contiene 40 mg de parecoxib como parecoxib sódico 42,36 mg. Cuando se reconstituye con 2 ml de disolvente, se obtienen 20 mg/ml de parecoxib. Cuando se reconstituye en una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contiene aproximadamente 0,44 mEq de sodio por vial.
- Los demás componentes son:
 - Polvo*
 - Hidrógenofosfato de disodio
 - Ácido fosfórico y/o hidróxido sódico (para ajuste del pH).

 - Disolvente*
 - Cloruro sódico
 - Acido clorhídrico o hidróxido sódico (para ajuste del pH)
 - Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dynastat está disponible como un polvo de color blanco a blanquecino.

El polvo está contenido en viales de vidrio incoloros (5 ml) con un tapón, sellados con una cápsula *flip-off* púrpura, sobre el cierre de aluminio.

El disolvente está contenido en ampollas de vidrio neutro e incoloro (2 ml).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica.

Responsable de la fabricación: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Bélgica.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel:+49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios

Dosis. 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 6-12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg/día. La inyección IV en bolus puede administrarse rápida y directamente en una vena o en una vía IV existente. La inyección IM se debe administrar lenta y profundamente en el músculo.

Hay una experiencia clínica limitada con Dynastat en tratamientos superiores a 3 días.

Dado que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) puede verse incrementado con la dosis y la duración de la exposición, se deben utilizar durante el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz diaria.

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

La administración es por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV). La inyección IM debe realizarse lenta y profundamente en el músculo, y la inyección IV en bolus puede realizarse rápida y directamente en una vena o en una vía IV existente.

Vías de administración diferentes a IV o IM

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

Disolventes para la reconstitución

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos. Debe reconstituirse sólo con uno de los siguientes:

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

No se pueden utilizar para reconstitución las siguientes soluciones:

- **No** se recomienda utilizar para la reconstitución una solución inyectable de Ringer Lactato o de glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable, pues causa precipitación de parecoxib en la solución.
- **No** se recomienda utilizar para la reconstitución agua estéril para preparaciones inyectables, ya que la solución resultante no es isotónica.

Proceso de reconstitución

Emplear una técnica aséptica para reconstituir el liofilizado de parecoxib (como parecoxib sódico).

Vial de 40 mg: 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 de parecoxib.

Disolver el polvo por completo agitándolo con un movimiento suave e inspeccionar la solución reconstituida antes de su uso.

La solución reconstituida no debe utilizarse si está decolorada o turbia o si se observan partículas en suspensión.

Todo el contenido del vial deberá ser utilizado para una única administración. Si se requiere una dosis inferior a 40 mg, se debe desechar el volumen sobrante de solución reconstituida que quede en el vial.

Compatibilidad de la solución en la vía IV

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

Tras la reconstitución con los disolventes adecuados, Dynastat puede inyectarse únicamente por vía IV o IM, o en vías IV que perfundan lo siguiente:

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

No se recomienda la inyección del producto reconstituido en una vía IV que perfunda glucosa 50 mg/ml (5%) en Ringer Lactato solución inyectable, u otras soluciones IV que no se hayan enumerado en esta sección, ya que puede causar la precipitación de la solución.

La solución es para una administración única y no debe conservarse en nevera ni congelarse.

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