

**Mandala Brasil Importação e
Distribuição de Produto Médico
Hospitalar Ltda**

Pó liofilizado para solução injetável

40 mg

parecoxibe sódico

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: parecoxibe sódico

APRESENTAÇÃO

Parecoxibe sódico pó liofilizado para solução injetável em embalagem contendo 10 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Parecoxibe sódico pó liofilizado para solução injetável contém 42,36 mg de parecoxibe sódico, que equivale a 40 mg de parecoxibe. Excipientes: fosfato de sódio dibásico anidro, ácido fosfórico^a e hidróxido de sódio^a.

a = para ajuste de pH.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Parecoxibe sódico é indicado para a prevenção e tratamento de dor pós-operatória em adultos. Além disso, no tratamento de condições dolorosas no período pós-operatório que requeiram o uso de opioides. Parecoxibe sódico reduz significativamente o consumo destes medicamentos sem prejuízo da analgesia.

Parecoxibe sódico também é indicado no tratamento de cólica renal aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dor pós-operatória moderada a grave

- O parecoxibe sódico 40 mg, em dose única, é eficaz no tratamento da dor pós-operatória, conforme medido pelo início, magnitude e duração da analgesia; 40 mg é a dose única ou inicial de máxima eficácia.
- O início e a magnitude da analgesia, com doses únicas de parecoxibe sódico 40 mg IV e de cetorolaco 30 ou 60 mg IM, foram semelhantes, mas o parecoxibe sódico teve efeito analgésico de mais longa duração.
- O início da analgesia com doses únicas de 40 mg de parecoxibe sódico IV (7-13 minutos) é semelhante ao da morfina 4 mg IV, mas o parecoxibe sódico tem maior eficácia analgésica, conforme medido por PID, alívio da dor e tempo até a medicação de resgate.
- O parecoxibe sódico 40 mg administrado 1 ou 2 vezes ao dia reduz significativamente o consumo de opiáceos, ao mesmo tempo em que melhora a eficácia analgésica, conforme medido pelo alívio da dor, em pacientes que necessitam de analgesia com opiáceos. Os efeitos poupadores de opiáceos da dose única de parecoxibe sódico 40 mg IV e de doses múltiplas de propacetamol 2 g IV são semelhantes, mas o parecoxibe sódico tem efeito analgésico de duração mais longa.

Uso no pré-operatório

- O parecoxibe sódico 40 mg administrado no pré-operatório (30-45 minutos antes da incisão cirúrgica) é eficaz no tratamento da dor pós-operatória; 40 mg IV é a dose de máxima eficácia.
- 40 mg de parecoxibe sódico IV resultou em melhor qualidade de recuperação no pós-operatório, conforme indicado pela diminuição dos distúrbios relacionados à opiáceos e da interferência da dor nas funções diárias.

Cólica renal aguda

A eficácia clínica em cólica renal foi demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico, utilizando parecoxibe 40 mg IV em dose única, em comparação com cetoprofeno 100 mg IV. O parecoxibe foi considerado não inferior ao cetoprofeno em eficácia e segurança, apresentando ainda as vantagens associadas à inibição seletiva da COX-2 (rápida infusão endovenosa, sem alteração de função plaquetária, e baixo risco de desenvolvimento de eventos adversos gastrointestinais).

Referências

1. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. Clin Ther. 2001 Jul;23(7):1018-31. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. Clin Ther. 2001 Jul;23(7):1018-31.
2. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. Anesthesiology. 2002;97:306-314.
3. Bikhazi GB, Snabes MC, Bajwa ZH, Davis DJ, LeComte D, Traylor L, et al. A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynecologic surgery with laparotomy. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:1183-91.
4. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. Am J Orthop. 2002 Jun;31(6):336-43.
5. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Intravenous or intramuscular parecoxib for postoperative acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004771.
6. Elseify ZA, et al. Combined parecoxib and I.V. paracetamol provides additional analgesic effect with better postoperative satisfaction in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. Saudi J Anaesth. 2011;5(1):45-49.
7. Malan TP Jr, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase-2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. Anesthesiology 2003 Apr;98(4):950-956.

8. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Dhadda S, Baum D, Hubbard RC. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg*. 2001 Sep;93(3):721-7.
9. Desjardins PJ, Traylor L, Hubbard RC. Analgesic efficacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2004 MayJun;94(3):305-14.
10. Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, et al. Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:1665-1673.
11. Glina S, Damiao R, Afif-Abdo J, Santa Maria CF, Novoa R, Cairoli CE, Wajsbrot D, Araya G. Efficacy and safety of parecoxib in the treatment of acute renal colic: a randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*. 2011 NovDec;37(6):697-705.
12. Beaussier M, Weickmans H, Paugam C, et al. A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients. *Anesth Analg* 2005;100:1309-15.
13. Joshi GP, Viscusi ER, Gan TJ, et al. Effective treatment of laparoscopic cholecystectomy pain with intravenous followed by oral COX-2 specific inhibitor. *Anesth Analg*. 2004;98:336-342.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O parecoxibe é o pró-fármaco de valdecoxibe. O valdecoxibe é um AINE que, em modelos animais, apresenta atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Acredita-se que o mecanismo de ação de valdecoxibe é a inibição da síntese de prostaglandinas mediadas pela inibição da COX-2. Em concentrações plasmáticas terapêuticas em humanos, valdecoxibe não inibe a ciclooxigenase 1 (COX-1).

Estudos Clínicos - O parecoxibe tem sido estudado em uma ampla gama de cirurgias maiores e menores. A eficácia do parecoxibe foi estabelecida nos estudos de dor no pós-operatório de cirurgia dentária, ginecológica (histerectomia), ortopédica (prótese de joelho e quadril) e de revascularização do miocárdio (vide item 4. Contraindicações). O primeiro efeito analgésico perceptível ocorreu em 7 a 13 minutos, com analgesia clinicamente significativa alcançada em 23 a 39 minutos, e o efeito máximo foi alcançado dentro de 2 horas após a administração de doses únicas de 40 mg IV ou IM de parecoxibe. A magnitude do efeito analgésico da dose de 40 mg foi comparável a do ceterolaco 60 mg IM, ou do ceterolaco 30 mg IV. Após uma dose única a duração da analgesia foi dependente da dose e do modelo de dor clínica, e variou de 6 a mais de 12 horas.

Uso além de 3 dias - A maioria dos ensaios foi projetada para administração de até 3 dias. Os dados de 3 dos 28 ensaios randomizados controlados com placebo, onde os protocolos permitiram o tratamento de parecoxibe por > 3 dias foram reunidos e analisados, 358 pacientes receberam parecoxibe por > 3 dias e 318 pacientes receberam placebo por > 3 dias. Ambos os grupos tinham dados demográficos semelhantes. A duração média (DM) do tratamento foi de 4,1 (0,4) dias para o parecoxibe e 4,2 (0,5) dias para o placebo, o intervalo foi de 4 a 7 dias para parecoxibe e 4 a 9 dias para o placebo. A ocorrência de reações adversas (RAs) em pacientes que receberam parecoxibe por 4 a 7 dias (duração média de 4 dias) foi baixa após o Dia 3 de tratamento, e similar ao placebo.

Efeitos Poupadores de Opioides - O parecoxibe, nas doses recomendadas, reduziu de forma significativa o consumo de opioides e os efeitos adversos relacionados aos opioides relatados pelos pacientes (fadiga, sonolência, confusão, dificuldade de concentração, tontura, náuseas, constipação, dificuldade para urinar, coceira, ânsia de vômito/vômitos), ao mesmo tempo em que proporcionou maior alívio da dor em comparação com os opioides em monoterapia. Em um estudo placebo controlado em cirurgia ortopédica e geral (n=1050), pacientes receberam uma dose inicial parenteral de parecoxibe 40 mg IV seguida de 20 mg duas vezes ao dia por no mínimo 72 horas, além disso, receberam tratamento padrão incluindo infusão de opioides suplementar controlada pelo paciente (sulfato de morfina IV). A redução no uso de opioides com o tratamento com o parecoxibe nos Dias 2 e 3 foi de 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28%, respectivamente). A redução no uso de opioides foi acompanhada de reduções significativas nos sintomas de angústia relacionados à opioides reportados pelos pacientes, bem como a melhora no alívio da dor em comparação aos opioides em monoterapia. Estudos adicionais em outros ambientes cirúrgicos apresentaram observações similares.

Plaquetas - Nos estudos clínicos que avaliaram pacientes adultos jovens (18-55 anos) e idosos (65-83 anos), doses únicas e múltiplas por até 7 dias com parecoxibe 20 mg e 40 mg duas vezes ao dia não apresentaram efeito sobre a agregação plaquetária ou tempo de sangramento. Por comparação, ceterolaco 15 mg e 30 mg em dose única, ou

após 5 dias de tratamento, reduziu significativamente a agregação plaquetária e aumentou significativamente o tempo de sangramento. O parecoxibe (40 mg duas vezes ao dia) não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre a inibição da função plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico, e não alterou os efeitos farmacodinâmicos da heparina sobre o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPA) ou sobre as plaquetas, em comparação com o placebo.

Estudos Gastrointestinais - Em estudos de curta duração (7 dias), a incidência de úlceras ou erosões gastroduodenais observadas por endoscopia em voluntários jovens e idosos saudáveis (≥ 65 anos) que receberam o parecoxibe (5%-21%), embora maior do que a dos que receberam o placebo (5%-12%), foi significativamente menor do ponto de vista estatístico do que a incidência observada com AINEs (66%-90%).

Estudos de Segurança no Pós-Operatório de Cirurgia de Revascularização do Miocárdio - Além do relato de eventos adversos de rotina, categorias de eventos pré-especificadas, julgadas por um comitê independente de especialistas, foram examinadas em dois estudos de segurança controlados por placebo nos quais os pacientes receberam parecoxibe sódico por pelo menos 3 dias e, em seguida, tiveram a terapia trocada para valdecoxibe oral por uma duração total de 10 a 14 dias. Todos os pacientes receberam o padrão de tratamento de analgesia durante o tratamento. Os pacientes receberam uma baixa dose de ácido acetilsalicílico antes da randomização e ao longo de dois estudos de cirurgia de revascularização do miocárdio. O primeiro estudo de cirurgia de revascularização do miocárdio avaliou pacientes tratados com parecoxibe sódico 40 mg duas vezes ao dia por via intravenosa por um mínimo de 3 dias, seguido de um tratamento com valdecoxibe 40 mg duas vezes ao dia (grupo parecoxibe sódico/valdecoxibe) (n=311) ou placebo/placebo (n=151) em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 14 dias de duração. Nove categorias pré-especificadas de eventos adversos foram avaliadas (acontecimentos cardiovasculares tromboembólicos, pericardite, início ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência/disfunção renal, complicações da úlcera do trato gastrointestinal superior, importante sangramento não relacionado a trato gastrointestinal, infecções, complicações não infecciosas pulmonares e morte). Houve uma incidência significativamente maior ($p < 0,05$) de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (infarto do miocárdio, isquemia, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) detectados no grupo de tratamento parecoxibe/valdecoxibe em comparação com o grupo de tratamento placebo/placebo para o período de administração IV (2,2% e 0,0%, respectivamente) e por todo o período de estudo (4,8% e 1,3%, respectivamente). Complicações da ferida cirúrgica (a maioria envolvendo cortes do esterno) foram observadas em uma taxa aumentada no tratamento com parecoxibe/valdecoxibe.

No segundo estudo de cirurgia de revascularização do miocárdio, foram avaliadas quatro categorias de eventos pré-especificados (cardiovascular/tromboembólicos; disfunção renal/insuficiência renal; úlcera/sangramento do trato gastrointestinal superior; complicação da ferida cirúrgica). Os pacientes foram randomizados nas 24 horas pós-cirurgia de revascularização do miocárdio: dose inicial de parecoxibe 40 mg IV, em seguida 20 mg IV a cada 12 horas por um mínimo de 3 dias seguido de valdecoxibe VO (20 mg a cada 12 horas) (n=544) pelo período de tratamento restante de 10 dias; placebo IV seguido de valdecoxibe VO (n=544); ou placebo IV seguido de placebo VO (n=548). Uma incidência significativamente maior ($p=0,033$) de eventos da categoria cardiovascular/tromboembólica foi detectada no grupo de tratamento parecoxibe/valdecoxibe (2,0%) em comparação com o grupo de tratamento placebo/placebo (0,5%). O tratamento com placebo/valdecoxibe também foi associado a uma incidência maior de eventos cardiovasculares tromboembólicos *versus* tratamento com placebo, porém esta diferença não atingiu significância estatística. Três de seis eventos cardiovasculares tromboembólicos do grupo de tratamento placebo/valdecoxibe ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes pacientes não receberam o valdecoxibe. Os eventos pré-especificados que ocorreram com a incidência mais alta de todos os três grupos de tratamento envolveram a categoria de complicações da ferida cirúrgica, incluindo infecções e alterações da cicatrização do esterno.

Não houve diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo para qualquer uma das outras categorias de eventos pré-especificados (disfunção/insuficiência renal, complicações de úlceras do trato gastrointestinal superior ou complicações de corte cirúrgico).

O parecoxibe ainda não foi estudado em outros procedimentos de revascularização cardiovascular diferentes do de revascularização do miocárdio.

Em uma análise de 17 estudos controlados em cirurgias de grande porte, não cardíaca, na qual a maioria dos pacientes foi tratada por 2 dias, os pacientes que receberam o parecoxibe não apresentaram risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares em comparação com o placebo. Incluindo pacientes com nenhum, um ou dois

fatores de risco cardiovascular. Esta análise possui cerca de 77% de poder para detectar uma duplicação da taxa histórica de eventos adversos cardiovasculares em pacientes tratados com o parecoxibe.

Cirurgias Gerais - Em um estudo principal de grande porte (N=1050) em cirurgia ortopédica/geral, os pacientes receberam uma dose inicial de parecoxibe 40 mg IV, seguida de 20 mg IV a cada 12 horas por um mínimo de 3 dias seguido de valdecoxibe VO (20 mg a cada 12 horas) (n=525) pelo período de tempo restante de tratamento de 10 dias, ou placebo IV seguido de placebo VO (n=525). Não houve diferenças significativas no perfil de segurança global, incluindo as quatro pré-específicas categoria descrita acima pelo segundo estudo de revascularização do miocárdio (cardiovascular/tromboembólicos; disfunção renal/insuficiência renal; úlcera/sangramento do trato gastrointestinal superior; complicação da ferida cirúrgica) para parecoxibe sódico/valdecoxibe em comparação com o tratamento placebo nestes pacientes pós-cirúrgicos.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração por injeção IV ou IM, parecoxibe é rapidamente convertido em valdecoxibe, a substância farmacologicamente ativa, por hidrólise enzimática no fígado.

Absorção - A exposição de valdecoxibe após dose única de parecoxibe, como medido tanto pela área sob a curva (AUC) quanto pela concentração máxima (C_{máx}), é quase linear na faixa de doses clínicas. A AUC e a C_{máx} após duas administrações diárias é linear até 50 mg IV e 20 mg IM. O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de valdecoxibe foi atingido em 4 dias com o esquema posológico de 2 vezes ao dia. Após dose única de 20 mg de parecoxibe sódico por via IV e IM, a C_{máx} de valdecoxibe é atingida em aproximadamente 30 minutos e 1 hora, respectivamente. Exposição de valdecoxibe foi similar em relação a AUC e C_{máx} após administração IV e IM. Exposição de parecoxibe foi similar após administração IV ou IM em relação à AUC. A C_{máx} média de parecoxibe após administração IM foi menor comparado à IV em *bolus*, que é atribuído à absorção extravascular mais lenta após administração IM. Essas reduções não foram consideradas clinicamente importantes uma vez que a C_{máx} de valdecoxibe é comparável após administração IM e IV de parecoxibe sódico.

Distribuição - O volume de distribuição de valdecoxibe depois de sua administração IV é de aproximadamente 55 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98% na faixa de concentração atingida com a máxima dose recomendada de 80 mg/dia. O valdecoxibe, mas não parecoxibe, difunde-se extensivamente para o interior dos eritrócitos.

Metabolismo - O parecoxibe é rápida e quase completamente convertido em valdecoxibe e ácido propiônico *in vivo*, com meia-vida plasmática de aproximadamente 22 minutos. A eliminação do valdecoxibe é por extensa metabolização hepática envolvendo vias múltiplas, incluindo citocromo P-450 (CYP-isoenzimas 3A4 e CYP2C9) e glicuronidação (cerca de 20%) do radical sulfonamida. Identificou-se um metabólito do valdecoxibe (forma hidroxilada pela via do CYP-450) no plasma humano, que é ativo como um inibidor da COX-2. Ele representa cerca de 10% da concentração de valdecoxibe. Por causa da concentração reduzida desse composto, sugere-se que ele não contribua de forma clinicamente significativa para os efeitos da administração de doses terapêuticas de parecoxibe sódico.

Excreção - O valdecoxibe é eliminado por metabolismo hepático com menos de 5% da dose excretada inalterada na urina. Não se detecta parecoxibe inalterado na urina e apenas pequena quantidade é detectada nas fezes. Cerca de 70% da dose é excretada na urina como metabólitos inativos. O *clearance* plasmático (CL_p) de valdecoxibe é de aproximadamente 6 L/h. A meia-vida de eliminação (T_{1/2}) de valdecoxibe após administração IV ou IM de parecoxibe sódico é de aproximadamente 8 horas.

Dados de segurança pré-clínicos

Não foram encontrados resultados de teratogenicidade em estudos em ratos e coelhos. Estudos em ratos com doses tóxicas para a mãe e estudos em coelhos com a dose máxima avaliável não revelaram efeitos embriotóxicos além da perda pós-implantação, que foi observada com outros medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas. O parecoxibe e o seu metabólito ativo são excretados no leite de ratas lactantes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Parecoxibe sódico é contraindicado nas seguintes situações: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao parecoxibe e a outros componentes da fórmula; pacientes que demonstraram reações do tipo alérgicas às sulfonamidas; pacientes que tenham tido asma, urticária ou reações alérgicas depois do uso de ácido acetilsalicílico, AINEs ou outros inibidores específicos da COX-2. Parecoxibe sódico é contraindicado para o tratamento da dor pós-operatória imediatamente após cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG), e não deve ser usado nesse cenário.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração que não seja IV ou IM - Modos de administração que não sejam IV ou IM (por exemplo, intraarticular, intratecal) não foram estudados e não devem ser usados.

Efeitos cardiovasculares (CVs) - Inibidores COX-2, classe da qual o parecoxibe faz parte, estão associados com o aumento do risco de eventos adversos cardiovasculares e trombóticos quando administrados por muito tempo. O aumento relativo desse risco parece ser similar naqueles com ou sem doença CV conhecida ou fatores de risco CV. Entretanto, pacientes com doença cardiovascular conhecida ou fatores de risco CV podem estar sob um risco maior em relação à incidência absoluta, devido ao aumento da taxa basal. A exata magnitude do risco associado com uma dose única ainda não foi determinada, assim como a exata duração da terapia associada com risco aumentado. Dois estudos separados sobre a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) mostraram que pacientes recebendo parecoxibe por no mínimo 3 dias seguidos e valdecoxibe via oral (o metabólito ativo do parecoxibe) por 7 a 14 dias, apresentaram aumento da incidência de eventos cardiovasculares e tromboembólicos (por ex. infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) comparados com aqueles recebendo placebo (vide item 3. Características Farmacológicas). Parecoxibe sódico IM/IV é, portanto, contraindicado, para o tratamento de dor pósoperatória imediata seguida de cirurgia CABG.

Efeitos Gastrointestinais (GI) - Em pacientes tratados com parecoxibe, ocorreu hemorragia, ulceração ou perfuração do TGI superior. Os pacientes sob maior risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais com AINEs são os idosos, aqueles com doença cardiovascular, ou pacientes com história ou doença gastrointestinal ativa, como ulceração, sangramento ou condições inflamatórias; ou pacientes que utilizam ácido acetilsalicílico concomitantemente. A classe dos AINEs também está associada ao aumento de complicações gastrintestinais quando coadministrada com corticosteroides, inibidores seletivos de recaptção da serotonina, outros antiagregantes plaquetários, outros AINEs, ou pacientes que ingeriram álcool; no entanto, não há dados clínicos específicos para parecoxibe.

Efeitos na Pele - O valdecoxibe, a parte ativa do parecoxibe, contém o radical sulfonamida e em pacientes com história conhecida de alergia à sulfonamidas pode aumentar o risco de reações dermatológicas. Pacientes sem história prévia de alergia a sulfonamidas pode também estar sob risco de apresentar reações cutâneas graves. Foram relatadas reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, através da vigilância pós-comercialização em pacientes que receberam Parecoxibe sódico IM/IV. Também foi relatado necrólise epidérmica tóxica, além de eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, através da vigilância póscomercialização em pacientes que receberam valdecoxibe. Foram relatadas fatalidades devido à síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com valdecoxibe e esses desfechos não podem ser descartados com o uso de Parecoxibe sódico IM/IV. Pode ocorrer erupção fixa medicamentosa bolhosa generalizada (EFMBG) com exposição ao Parecoxibe sódico IM/IV com base em uma reação com exposição ao etoricoxibe. A reação medicamentosa com eosinofilia e síndrome dos sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) pode ocorrer com a exposição ao parecoxibe com base em outras reações cutâneas graves relatadas com a exposição ao celecoxibe e ao valdecoxibe. Os pacientes parecem estar sob um risco maior para esses eventos durante o início do tratamento; com o início dos eventos ocorrendo, na maioria dos casos, dentro das duas primeiras semanas de tratamento. Parecoxibe sódico IM/IV deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção cutânea (rash), lesões na mucosa ou qualquer outro indicativo de hipersensibilidade. Reações dermatológicas graves também foram relatadas com outros inibidores da COX-2 durante a experiência pós-comercialização. A frequência desses eventos parece ser maior para valdecoxibe quando comparados a outros agentes da COX-2.

Reações Anafilactoides - Foram relatadas reações de hipersensibilidade (reações anafiláticas e angioedema) durante a experiência pós-comercialização com valdecoxibe e Parecoxibe sódico IM/IV (vide item 9. Reações Adversas). Essas reações ocorreram em pacientes com e sem história de reações alérgicas a sulfonamidas (vide item 4. Contraindicações).

Hipotensão severa - Casos de hipotensão severa logo após a administração de parecoxibe foram relatados na experiência pós-comercialização com parecoxibe. Alguns destes casos têm ocorrido sem outros sinais de anafilaxia. O profissional de saúde deve estar preparado para tratar a hipotensão severa.

Uso com anticoagulantes orais – O uso concomitante de AINEs com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarínico, e modernos anticoagulantes orais (p. ex., apixabana, dabigatran e rivaroxabana). A coadministração de parecoxibe e varfarina causou um pequeno aumento da área sob a curva (AUC) da varfarina e também do tempo de protrombina (medido pelo International Normalized Ratio - INR). Embora os valores médios do INR tenham aumentado pouco com a coadministração de Parecoxibe sódico IM/IV, a variabilidade diária individual dos valores do INR foi aumentada. A atividade anticoagulante deve ser monitorada, particularmente durante os primeiros dias, após o início do tratamento com Parecoxibe sódico IM/IV em pacientes que estejam em uso de varfarina ou agentes similares, uma vez que estes pacientes apresentam um risco aumentado de complicações hemorrágicas.

Hipertensão - Assim como todos os AINEs, Parecoxibe sódico IM/IV pode levar ao surgimento de uma nova hipertensão ou piora da hipertensão preexistente, o que pode contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. AINEs, incluindo parecoxibe, devem ser usados com precaução em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser monitorada cuidadosamente durante o início e ao longo de toda terapia com Parecoxibe sódico IM/IV.

Retenção de Líquido e Edema - Como acontece com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, observaram-se retenção de líquido e edema em alguns pacientes em uso de Parecoxibe sódico IM/IV. Portanto, Parecoxibe sódico IM/IV deve ser usado com cautela em pacientes com função cardíaca comprometida, edema preexistente ou outras condições que predisponham à, ou sejam agravadas, pela retenção de líquido, incluindo pacientes em tratamento com diuréticos ou então com risco de hipovolemia.

Efeitos Renais - Foi relatada insuficiência renal aguda durante a experiência pós-comercialização em pacientes recebendo Parecoxibe sódico IM/IV (vide item 9. Reações Adversas). Pacientes com doença renal avançada em tratamento com Parecoxibe sódico IM/IV devem ter a função renal cuidadosamente monitorada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Deve-se ter cuidado ao se iniciar o tratamento com Parecoxibe sódico IM/IV em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar os pacientes primeiro e, em seguida, iniciar o tratamento com Parecoxibe sódico IM/IV.

Efeitos Hepáticos - Pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados. O uso de Parecoxibe sódico IM/IV em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Parecoxibe sódico IM/IV deve ser utilizado com cautela quando administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) e iniciado na menor dose recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Durante o tratamento com Parecoxibe sódico IM/IV, qualquer paciente com sinais e/ou sintomas sugestivos de insuficiência hepática, ou que tenha apresentado uma prova de função hepática anormal, deve ser monitorado cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de uma reação hepática mais grave.

Geral - Por reduzir a inflamação, Parecoxibe sódico IM/IV pode diminuir a utilidade de sinais diagnósticos, como febre, na detecção de infecções. O uso concomitante de Parecoxibe sódico IM/IV com outros AINEs não específicos deve ser evitada.

Uso em Crianças - Não foram avaliadas a segurança e a eficácia em indivíduos menores de 18 anos.

Fertilidade - Com base no mecanismo de ação, o uso de AINEs pode retardar ou impedir a ruptura dos folículos ovarianos, o que tem sido associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada de AINEs, incluindo Parecoxibe sódico IM/IV, deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez - Não há estudos em mulheres grávidas. Parecoxibe sódico IM/IV só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto. Assim como com outros medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas, deve-se evitar o uso de Parecoxibe sódico IM/IV no último trimestre de gestação, uma vez que ele pode causar inércia uterina e fechamento prematuro do canal arterial. A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de inibidores da síntese de

prostaglandinas no início da gravidez. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem demonstrado aumento na perda pré e pós-implantação (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Se usados durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal, que pode resultar na redução do volume de líquido amniótico ou oligoidrânio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis após descontinuação. As mulheres grávidas utilizando parecoxibe devem ser cuidadosamente monitoradas quanto ao volume de líquido amniótico.

Parecoxibe sódico é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação - A administração de uma dose única de parecoxibe a lactantes resultou na transferência de uma porção relativamente pequena de parecoxibe e de seu metabólito ativo ao leite materno, o que por sua vez resultou em uma dose relativamente pequena para o lactente (menos de 1% da dose aplicada à mãe, com os devidos ajustes de peso). Por causa do potencial de reações adversas em crianças lactentes devido ao Parecoxibe sódico IM/IV, deve-se decidir entre suspender o aleitamento ou o tratamento, levando em consideração a importância do fármaco para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas - Não foi estudado o efeito de Parecoxibe sódico IM/IV sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Geral

Os estudos de interação medicamentosa foram realizados tanto com Parecoxibe sódico quanto com valdecoxibe, a forma ativa do fármaco. Em humanos, parecoxibe sofre extenso metabolismo hepático envolvendo as isoenzimas P450 3A4 e 2C9, e vias P450-independentes (por ex., glicuronidação). A administração concomitante de parecoxibe com inibidores conhecidos da CYP3A4 e da 2C9 pode resultar em aumento da AUC de parecoxibe.

Específicas

- Interação com varfarina e agentes similares: vide item 5. Advertências e Precauções.

- fluconazol e cetoconazol: a área sob a curva (AUC) do valdecoxibe aumentou em 62% quando este foi administrado com fluconazol, um inibidor da CYP2C9, e em 38% quando administrado com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4. Nos pacientes que estejam recebendo tratamento com fluconazol, Parecoxibe sódico deve ser administrado na menor dose recomendada. Não é necessário ajuste de dose em uso concomitante com cetoconazol (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Anti-hipertensivos, incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos: inibição de prostaglandinas pode diminuir o efeito dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos. Essa interação deve ser levada em consideração em pacientes usando Parecoxibe sódico concomitantemente com inibidores da ECA, antagonistas de angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos.

Em pacientes idosos com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diurético), ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs, incluindo inibidores seletivos COX-2, com inibidores da ECA e/ou antagonistas da angiotensina II, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda. Estes efeitos são geralmente reversíveis.

Desse modo, a administração concomitante desses medicamentos deve ser realizada com cuidado. Os pacientes devem receber hidratação adequada e a necessidade de monitoração da função renal deve ser avaliada no início do tratamento concomitante e periodicamente desde então.

- Diuréticos: estudos clínicos demonstraram que AINEs, em alguns pacientes, podem reduzir o efeito natriurético da furosemida e tiazídicos pela inibição da síntese renal de prostaglandinas.

- ciclosporina: devido a seu efeito sobre prostaglandinas renais, AINEs podem aumentar o risco de nefrotoxicidade com a ciclosporina.

- metotrexato: foi conduzido um estudo de interação farmacocinética usando valdecoxibe e metotrexato e não foram encontradas interações clinicamente importantes. No entanto, é aconselhado cuidado quando o metotrexato for administrado concomitantemente com AINEs, pois a administração de AINE pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato.

- lítio: valdecoxibe causou reduções significativas no clearance sérico do lítio (25%) e no clearance renal (30%) com uma área sob a curva sérica 34% maior em relação ao lítio isolado. A concentração sérica de lítio deve ser cuidadosamente monitorada ao se iniciar ou ao se modificar o tratamento com parecoxibe em pacientes que já recebiam lítio.

- Contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona): foram realizados estudos de interação entre valdecoxibe oral (comprimidos) e contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona), e nenhum evento adverso sério ou significativo foi relatado. Neste estudo foram administrados 40 mg de valdecoxibe oral 2 vezes ao dia em conjunto com um ciclo de 35 dias de Ortho Novum 1/35® (doses de 35 µg de etinilestradiol e 1 mg de noretindrona). Isto resultou em um aumento de 34% e 20% na concentração AUC de etinilestradiol e noretindrona, respectivamente. Não houve evidência de aumento ou pico de LH ou FSH pré-ovulatório. Não houve perda da eficácia do contraceptivo oral. Não foram relatados eventos adversos relacionados à trombose venosa.

- Outros: foram realizados estudos de interação entre Parecoxibe sódico e midazolam oral ou IV, heparina, propofol, fentanila e alfentanila. Foram também realizados estudos de interação entre valdecoxibe e glibenclamida (gliburida), contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona), fenitoína, omeprazol e diazepam. Nenhuma interação clinicamente importante foi observada nesses estudos.

Parecoxibe sódico pode ser coadministrado com analgésicos opioides. Em estudos clínicos, a dose diária requerida de opioides (conforme necessidade – PRN) foi significativamente reduzida quando coadministrada com Parecoxibe sódico.

Não foram realizados estudos formais de interação entre parecoxibe e agentes anestésicos inalatórios, tais como óxido nitroso e isoflurano. No entanto, não há evidência de interação medicamentosa em estudos clínicos. Parecoxibe sódico não tem efeito sobre a inibição da agregação plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico. Devido à ausência de efeitos plaquetários, Parecoxibe sódico não substitui ácido acetilsalicílico como profilaxia cardiovascular.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Parecoxibe sódico deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Não refrigerar. Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Após a reconstituição e antes da administração, Parecoxibe sódico deve ser inspecionado visualmente. O produto não deve ser utilizado se for observada descoloração, turvação ou presença de partículas. Parecoxibe sódico deve ser utilizado no período de 24 horas após a reconstituição, desde que armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Após esse período, deve ser descartado. Não refrigerar ou congelar o produto reconstituído.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: pó liofilizado na forma de um sólido branco a esbranquiçado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Parecoxibe sódico pode ser administrado por via IV ou IM em dose única ou em dose múltipla em regime regular ou quando necessário. Após o início do tratamento, a dose pode ser ajustada com base na resposta do paciente. O tempo de duração do tratamento não deve exceder a 5 dias. Parecoxibe sódico só é indicado para pacientes que precisam de terapia parenteral e para aqueles em que um benefício similar não pode ser obtido com terapia oral

alternativa. É recomendado que os pacientes sejam transferidos para a terapia oral alternativa assim que indicado clinicamente. Como o risco de doenças cardiovasculares (CV) associadas a inibidores específicos da ciclooxigenase-2 (COX-2) pode aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser usada a menor duração possível e a dose efetiva diária mais baixa. No entanto, a relevância desta descoberta para o uso de curto prazo de parecoxibe no cenário pós-operatório não foi avaliada.

Cólica renal aguda: A dose única recomendada é de 40 mg por via IV.

Prevenção da Dor Pós-operatória: A dose recomendada na administração pré-operatória é de 40 mg IM ou IV (preferencialmente IV), 30 a 45 minutos antes do procedimento cirúrgico. Pode ser necessário continuar o tratamento com Parecoxibe sódico no pós-operatório para adequar o efeito analgésico.

Analgesia Imediata para dor pós-operatória: A dose única ou inicial recomendada para tratamento de dor pós-operatória é de 40 mg por via IM ou IV.

Manutenção da Analgesia: Após a prevenção da dor pós-operatória ou da obtenção da analgesia inicial, pode-se repetir o uso de Parecoxibe sódico com 20 mg ou 40 mg a cada 6 a 12 horas. A dose diária máxima é de 80 mg por via IM ou IV.

Uso Concomitante com Analgésicos Opioides: Analgésicos opioides podem ser usados concomitantemente com parecoxibe na dose descrita acima. Em estudos clínicos, a necessidade diária por opioides foi reduzida significativamente (20%-40%) quando coadministrados com Parecoxibe sódico. O melhor efeito é obtido quando Parecoxibe sódico é dado antes da administração do opioide. Em todas as avaliações clínicas Parecoxibe sódico foi administrado a uma dose fixa com intervalos de dose fixas considerando que os opioides foram administrados conforme necessidade.

Populações Especiais

Geriatrica - O ajuste da dose em idosos geralmente não é necessário. No entanto, em idosos pesando menos de 50 kg, deve-se iniciar o tratamento com metade da dose de Parecoxibe sódico usualmente recomendada. Pacientes com menos de 50 kg, a dose diária recomendada deve ser reduzida para 40 mg.

Pediátrica - Não foram avaliadas a segurança e a eficácia em indivíduos menores de 18 anos.

Insuficiência hepática - Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh). O tratamento com Parecoxibe sódico deve ser iniciado com a menor dose recomendada em pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh). Pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados; portanto, não se recomenda o uso de parecoxibe nesses pacientes. **Insuficiência renal** - Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto), ou em pacientes predispostos à retenção hídrica, Parecoxibe sódico deve ser iniciado com a menor dose recomendada e a função renal do paciente deve ser monitorizada.

Coadministração com fluconazol: quando Parecoxibe sódico é coadministrado com fluconazol deve ser utilizada a menor dose recomendada de Parecoxibe sódico.

Administração - A injeção *in bolus* pode ser administrada diretamente na veia ou numa via IV existente (vide “Compatibilidade e Incompatibilidades”). A injeção IM deve ser administrada lenta e profundamente no interior do músculo.

Instruções de Uso - Parecoxibe sódico deve ser reconstituído antes do uso. O produto não contém conservantes e sua preparação exige técnica asséptica. Recomenda-se reconstituir Parecoxibe sódico (frascos de 40 mg) com 2 mL de solução IM/IV de cloreto de sódio a 0,9%. Os seguintes diluentes também podem ser utilizados para a reconstituição de Parecoxibe sódico: solução bacteriostática de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose a 5%, solução de glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,45%. Não se recomenda para a reconstituição o uso de solução de Ringer lactato ou solução de glicose a 5% em Ringer lactato, pois ocorrerá a precipitação do fármaco. Não se recomenda o uso de água para injetáveis para a reconstituição de Parecoxibe sódico, uma vez que a solução resultante não é isotônica.

Compatibilidades e Incompatibilidades - Após a reconstituição com diluente adequado (vide “Instruções de uso”), Parecoxibe sódico pode ser injetado através de uma via de infusão IV, usada para as soluções: solução injetável

de cloreto de sódio a 0,9%; solução de glicose a 5%; solução de Ringer lactato; solução de glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,45%. Não se recomenda a injeção em via de administração intravenosa com solução de glicose a 5% em Ringer lactato ou outras soluções IV não listadas acima, pois isso pode causar a precipitação da solução. Parecoxibe sódico não deve ser misturado a qualquer outro medicamento para administração na mesma seringa. Não injetar Parecoxibe sódico numa via de infusão IV de qualquer outro fármaco. A via IV deve ser adequadamente limpa antes e após a injeção de parecoxibe com uma solução de compatibilidade conhecida (vide “Instruções de Uso”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos: As seguintes reações adversas foram relatadas por pacientes que receberam Parecoxibe sódico (n= 5.402) em 28 estudos placebo-controlados.

Eventos com incidência $\geq 10\%$

Gastrointestinal: náusea.

Eventos com incidência $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, dispepsia, vômito.

Geral: edema periférico.

Infecções e infestações: osteíte alveolar (por deslocamento do coágulo sanguíneo, expondo o osso após extração dentária).

Sistema Nervoso: tontura.

Psiquiátrico: insônia.

Renal e Urinário: oligúria.

Pele e tecido subcutâneo: suor aumentado, prurido.

Vascular: hipotensão.

Eventos com incidência $\geq 0,5\%$ e $< 1\%$

Gastrointestinal: boca seca, flatulência.

Musculoesquelético e tecido conjuntivo: dor nas costas.

Cardíaco: bradicardia.

Infecções e infestações: faringite.

Pele e tecido subcutâneo: rash.

Vascular: hipertensão.

Eventos com incidência $< 0,5\%$

Cardíaco: infarto do miocárdio.

Ouvido e labirinto: dor de ouvido.

Gastrointestinal: esofagite, refluxo gastroesofágico, diminuição dos ruídos hidroaéreos, pancreatite, inchaço perioral.

Geral: dor no local da injeção, reação no local da injeção, astenia.

Sistema imune: reação anafilactoide.

Laboratorial: aumento da ureia nitrogenada sanguínea, aumento da creatina fosfoquinase, aumento da creatinina, aumento de HDL.

Dano, envenenamento e complicações de procedimento: complicações de pele pós-operatórias.

Metabolismo e nutrição: anorexia, hiperglicemia.

Musculoesquelético e tecido conjuntivo: artralgia.

Sistema Nervoso: distúrbio cerebrovascular.

Psiquiátrico: agitação.

Renal e urinário: insuficiência renal aguda.

Respiratório, torácico e mediastinal: embolismo pulmonar.

Pele e tecido subcutâneo: equimose, urticária.

Vascular: hipertensão agravada, hipotensão postural.

Após cirurgia de revascularização do miocárdio, pacientes que receberam Parecoxibe sódico tiveram um maior risco de reações adversas, tais como reações cardiovasculares/tromboembólicas (por ex., infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), infecções cirúrgicas profundas ou complicações na cicatrização de ferida do esterno.

Experiência Pós-Comercialização: Na experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes eventos adversos raros e graves em associação ao uso de Parecoxibe sódico: colapso circulatório, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiência renal e reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e angioedema (vide item 5. Advertências e Precauções). Na experiência pós-comercialização, além de reação adversa cutânea grave, eritema multiforme e da síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram relatadas durante o uso de valdecoxibe e não podem ser descartadas para o Parecoxibe sódico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdose é limitada. Não se observaram sintomas de superdose com uma única dose IV de até 200 mg de Parecoxibe sódico em indivíduos saudáveis. Doses de Parecoxibe sódico de 50 mg IV, 2 vezes ao dia (100 mg/dia) por 7 dias não resultaram em sinais de toxicidade.

Em caso de suspeita de superdose aguda, cuidados médicos apropriados de suporte e sintomáticos devem ser realizados. Não há antídotos específicos. É pouco provável que a diálise seja um método eficiente de remoção do fármaco devido à sua alta ligação proteica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0965.0006.001-0

Farmacêutica Responsável: Dra. Rafaela Bonchoski Siolin- CRF/PR: 29.240

Fabricado por:

Gufic Lifesciences Private Limited

Kabilpore Navsari, Gujarat – Índia

Registrado e Importado por:

Mandala Brasil Importação e Distribuição de Produto Médico Hospitalar LTDA

Avenida Horácio Raccanello Filho nº 5570, SL 1201/1202 e 502

Zona 07 - Maringá/PR - CEP: 87020-035

CNPJ: 09.117.476/0001-81

Indústria Brasileira



0800-7010450



www.mandala-int.com

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula devido à publicação de Registro do medicamento.	VP / VPS	40 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CT 10 FA VD TRANS