

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

### Excipiente com efeito conhecido

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

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

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

#### Administração concomitante com analgésicos opiáceos

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

#### Idosos

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

### Compromisso hepático

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

### Compromisso renal

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

### População pediátrica

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

### Modo de administração

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

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

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

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

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

## **4.3 Contraindicações**

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

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

Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

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

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

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

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

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

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

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

##### Cardiovascular

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

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

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

##### Ácido acetilsalicílico e outros AINEs

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

outros anticoagulantes orais (ver secção 4.5). O uso concomitante de Dynastat com outros AINEs, exceto o ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

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

#### Gastrointestinal

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

#### Reações cutâneas

Na vigilância pós-comercialização de doentes a receber parecoxib, foram notificadas reações cutâneas graves (algumas das quais fatais), incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa e síndrome de *Stevens-Johnson*. Adicionalmente, no âmbito da vigilância pós-comercialização, foram notificados casos fatais de necrólise epidérmica tóxica, em doentes a receber valdecoxib (o metabolito ativo do parecoxib) e não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.8). Alguns AINEs e inibidores seletivos da COX-2 foram associados a um risco acrescido de erupção fixa generalizada bolhosa causada por fármacos (GBFDE). Pode ocorrer síndrome DRESS com a exposição ao parecoxib, com base noutras reações cutâneas graves notificadas com a exposição ao celecoxib e ao valdecoxib. O risco de ocorrência destas reações parece ser superior no início da terapêutica; na maioria dos casos, este tipo de reações surge durante o primeiro mês de tratamento.

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

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

#### Hipersensibilidade

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

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

#### Retenção de líquidos, edema, renal

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

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

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

#### Hipertensão

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

#### Compromisso hepático

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

#### Utilização com anticoagulantes orais

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

#### Teor de sódio

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O tratamento com valdecoxib (40 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias) originou um aumento de 3 vezes as concentrações plasmáticas do dextrometorfano (substrato da CYP2D6). Recomenda-se, portanto, precaução na administração concomitante de Dynastat com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que apresentem uma margem terapêutica estreita (por ex., flecaína, propafenona, metoprolol).

A exposição plasmática de 40 mg de omeprazol (substrato da CYP2C19), uma vez por dia, foi aumentada em 46% após a administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes por dia, durante 7 dias,

enquanto que a exposição plasmática do valdecoxib não foi afetada. Estes resultados indicam que o valdecoxib, apesar de não ser metabolizado pela CYP2C19, pode ser um inibidor desta isoenzima. Por esta razão, recomenda-se precaução quando se administrar Dynastat com medicamentos que sejam substratos da CYP2C19 (por ex., fenitoína, diazepam ou imipramina).

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

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

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

#### Anestésicos injetáveis

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

#### Anestésicos inalados

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

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existe informação adequada sobre a administração de parecoxib na mulher grávida ou durante o trabalho de parto. Contudo, a inibição da síntese das prostaglandinas pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados obtidos dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Foi demonstrado que em animais a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas, incluindo parecoxib, tem como consequência o aumento de perda pré e pós-implantação e da mortalidade embrio-fetal (ver secções 5.1 e 5.3). A partir da 20.<sup>a</sup> semana de gravidez, a utilização de Dynastat pode causar oligohidrâmnios decorrente da disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a descontinuação. Além disso, foram notificados casos de constrição do canal arterial após tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvido após a descontinuação do tratamento. Por conseguinte, durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, Dynastat não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se Dynastat for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do



tratamento deve ser a mais curta possível. Deve ser considerada a monitorização pré-natal de oligohidrâmnios e constrição do canal arterial após a exposição a Dynastat durante vários dias a partir da 20.<sup>a</sup> semana gestacional. Dynastat deve ser descontinuado caso se detetem oligohidrâmnios ou constrição do canal arterial.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas poderão expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/ encerramento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver acima);

expor a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, Dynastat é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

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

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

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

### Lista tabular das reações adversas

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

<b>Frequência de reações adversas medicamentosas</b>				
<i>Muito frequentes</i> (≥1/10)	<i>Frequentes</i> (≥1/100 a <1/10)	<i>Pouco frequentes</i> (≥1/1.000 a <1/100)	<i>Raras</i> (≥1/10.000 a <1/1.000)	<i>Desconhecida</i>
<u>Infeções e infestações</u>				
	Faringite, osteíte alveolar (alveolite seca)	Drenagem anormal de serosidade a nível da ferida do esterno, infeção de feridas		
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>				
	Anemia pós-operatória	Trombocitopenia		
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
			Reação anafilactoide (não imunológica)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>				
	Hipocaliemia	Hiperglicemia, anorexia		
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>				
	Agitação, insónia			
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
	Hipoestesia, tontura	Alterações vasculares cerebrais		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>				
		Dor de ouvido		
<u>Cardiopatias</u>				
		Enfarte do miocárdio, bradicardia		Colapso circulatório, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
<u>Vasculopatias</u>				
	Hipertensão, hipotensão	Hipertensão (agravada), hipotensão ortostática		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
	Insuficiência respiratória	Embolia pulmonar		Dispneia
<u>Doenças gastrointestinais</u>				
Náuseas	Dor abdominal, vômitos, obstipação,	Ulceração gastroduodenal, doença de refluxo gastroesofágico,	Pancreatite, esofagite, edema da	

<b>Frequência de reações adversas medicamentosas</b>				
<i>Muito frequentes</i> (≥1/10)	<i>Frequentes</i> (≥1/100 a <1/10)	<i>Pouco frequentes</i> (≥1/1.000 a <1/100)	<i>Raras</i> (≥1/10.000 a <1/1.000)	<i>Desconhecida</i>
	dispepsia, flatulência	xerostomia, ruídos gastrointestinais anômalos	boca (inchaço perioral)	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>				
	Prurido, hiperhidrose	Equimose, erupção cutânea, urticária		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite exfoliativa
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dor lombar	Artralgia		
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
	Oligúria		Insuficiência renal aguda	Insuficiência renal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
	Edema periférico	Astenia, dor no local da injeção, reação no local da injeção		Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e angioedema
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>				
	Creatinemia aumentada	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada, AST aumentada, ALT aumentada, azoto ureico do sangue aumentado		
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>				
		Complicações pós-procedimento (pele)		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

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

No caso de sobredosagem aguda, devem ser proporcionados aos doentes cuidados médicos de suporte e sintomáticos. Não existem antídotos específicos. O parecoxib é um pró-fármaco do valdecoxib. O valdecoxib não é removido por hemodiálise. A diurese ou a alcalinização da urina podem não ser úteis, devido à elevada ligação do valdecoxib às proteínas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

#### Utilização de parecoxib superior a 3 dias

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

#### Efeito poupador de opiáceos

Num estudo em cirurgia geral e ortopédica, controlado com placebo (n=1050), os doentes receberam Dynastat na dose parentérica inicial de 40 mg IV, seguida de 20 mg duas vezes ao dia, durante um

mínimo de 72 horas, em adição ao tratamento base recebido incluindo suplementação com opiáceos controlada pelo doente. A redução de utilização de opiáceos com o tratamento com Dynastat nos dias 2 e 3 foi de 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28%, respetivamente). Esta redução na utilização de opiáceos foi acompanhada por reduções significativas nos sintomas de privação de opiáceos notificados pelos doentes. Demonstrou-se um alívio adicional da dor comparativamente à utilização isolada de opiáceos. Estudos adicionais realizados noutras cirurgias originaram resultados semelhantes. Não existem dados que demonstrem a diminuição dos acontecimentos adversos totais associados ao uso de parecoxib, comparativamente ao placebo, quando utilizado em simultâneo com opiáceos.

#### Estudos gastrointestinais

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

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

Em adição às notificações de rotina de acontecimentos adversos, uma comissão independente de peritos especificou previamente categorias de acontecimentos, que depois foram analisadas em dois estudos de segurança controlados por placebo. Nestes ensaios os doentes foram tratados com parecoxib durante, pelo menos, 3 dias seguidos de valdecoxib por via oral durante um período total de 10 a 14 dias. Todos os doentes receberam cuidados de analgesia padronizados durante o tratamento. Os doentes foram medicados com doses baixas de ácido acetilsalicílico antes da aleatorização e durante os dois estudos na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

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

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

placebo/valdecoxib ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes doentes não foram tratados com valdecoxib. Os acontecimentos pré-especificados que ocorreram com maior incidência nos três grupos em tratamento, envolveram a categoria das complicações de feridas cirúrgicas, incluindo as infeções cirúrgicas profundas e a cicatrização da ferida esternal.

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

#### Cirurgia geral

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

#### Estudos plaquetários

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

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

#### Absorção

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

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

#### Distribuição

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

### Idosos

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

### Compromisso renal

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

### Compromisso hepático

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

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

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

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

O potencial carcinogénico do parecoxib não foi avaliado.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Hidrogenofosfato dissódico

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

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

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

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

Depois da reconstituição

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

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

### **6.3 Prazo de validade**

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

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



## 6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

### Solventes para reconstituição

Os solventes aceitáveis para reconstituição de Dynastat são:

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

### Processo de reconstituição

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

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

O produto reconstituído é isotónico.

### Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV

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

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

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/02/209/005

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

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

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

### Excipiente com efeito conhecido

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó branco a esbranquiçado.

Solvente: solução transparente e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

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

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

#### Administração concomitante com analgésicos opiáceos

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

#### Idosos

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

### Compromisso hepático

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

### Compromisso renal

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

### População pediátrica

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

### Modo de administração

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

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

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

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

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

## **4.3 Contraindicações**

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

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

Úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal (GI).

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

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

Compromisso hepático grave (albumina sérica < 25 g/l ou pontuação  $\geq 10$  na escala *Child-Pugh*).

Doença intestinal inflamatória.

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

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

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

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

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

##### Cardiovascular

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

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

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

##### Ácido acetilsalicílico e outros AINEs

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

outros anticoagulantes orais (ver secção 4.5). O uso concomitante de Dynastat com outros AINEs, exceto o ácido acetilsalicílico, deve ser evitado.

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

#### Gastrointestinal

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

#### Reações cutâneas

Na vigilância pós-comercialização de doentes a receber parecoxib, foram notificadas reações cutâneas graves (algumas das quais fatais), incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa e síndrome de *Stevens-Johnson*. Adicionalmente, no âmbito da vigilância pós-comercialização, foram notificados casos fatais de necrólise epidérmica tóxica, em doentes a receber valdecoxib (o metabolito ativo do parecoxib) e não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem com o parecoxib (ver secção 4.8). Alguns AINEs e inibidores seletivos da COX-2 foram associados a um risco acrescido de erupção fixa generalizada bolhosa causada por fármacos (GBFDE). Pode ocorrer síndrome DRESS com a exposição ao parecoxib, com base noutras reações cutâneas graves notificadas com a exposição ao celecoxib e ao valdecoxib. O risco de ocorrência destas reações parece ser superior no início da terapêutica; na maioria dos casos, este tipo de reações surge durante o primeiro mês de tratamento.

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

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

#### Hipersensibilidade

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

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

#### Retenção de líquidos, edema, renal

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

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

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

#### Hipertensão

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

#### Compromisso hepático

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

#### Utilização com anticoagulantes orais

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

#### Teor de sódio

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações farmacodinâmicas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O tratamento com valdecoxib (40 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias) originou um aumento de 3 vezes as concentrações plasmáticas do dextrometorfano (substrato da CYP2D6). Recomenda-se, portanto, precaução na administração concomitante de Dynastat com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que apresentem uma margem terapêutica estreita (por ex., flecaína, propafenona, metoprolol).

A exposição plasmática de 40 mg de omeprazol (substrato da CYP2C19), uma vez por dia, foi aumentada em 46% após a administração de 40 mg de valdecoxib, duas vezes por dia, durante 7 dias,



enquanto que a exposição plasmática do valdecoxib não foi afetada. Estes resultados indicam que o valdecoxib, apesar de não ser metabolizado pela CYP2C19, pode ser um inibidor desta isoenzima. Por esta razão, recomenda-se precaução quando se administrar Dynastat com medicamentos que sejam substratos da CYP2C19 (por ex., fenitoína, diazepam ou imipramina).

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

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

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

#### Anestésicos injetáveis

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

#### Anestésicos inalados

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

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existe informação adequada sobre a administração de parecoxib na mulher grávida ou durante o trabalho de parto. Contudo, a inibição da síntese das prostaglandinas pode ter efeitos adversos na gravidez. Os dados obtidos dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. Foi demonstrado que em animais a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas, incluindo parecoxib, tem como consequência o aumento de perda pré e pós-implantação e da mortalidade embrio-fetal (ver secções 5.1 e 5.3). A partir da 20.<sup>a</sup> semana de gravidez, a utilização de Dynastat pode causar oligohidrâmnios decorrente da disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a descontinuação. Além disso, foram notificados casos de constrição do canal arterial após tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvido após a descontinuação do tratamento. Por conseguinte, durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, Dynastat não deve ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se Dynastat for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do

tratamento deve ser a mais curta possível. Deve ser considerada a monitorização pré-natal dos oligohidrâmnios e constrição do canal arterial após a exposição a Dynastat durante vários dias a partir da 20.<sup>a</sup> semana gestacional. Dynastat deve ser descontinuado caso se detetem oligohidrâmnios ou constrição do canal arterial.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas poderão expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/encerramento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver acima);

expor a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que poderá ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de.

Consequentemente, Dynastat é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

#### Amamentação

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

#### Fertilidade

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

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

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

#### Lista tabular das reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas em doentes que receberam parecoxib (N=5402) em 28 ensaios clínicos controlados por placebo. As notificações da experiência pós-comercialização

foram classificadas como “frequência desconhecida” uma vez que as respectivas frequências não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, de acordo com a terminologia MedDRA.

<b>Frequência de reações adversas medicamentosas</b>				
<u>Muito frequentes</u> (≥1/10)	<u>Frequentes</u> (≥1/100 a <1/10)	<u>Pouco frequentes</u> (≥1/1.000 a <1/100)	<u>Raras</u> (≥1/10.000 a <1/1.000)	<u>Desconhecida</u>
<u>Infeções e infestações</u>				
	Faringite, osteíte alveolar (alveolite seca)	Drenagem anormal de serosidade a nível da ferida do esterno, infecção de feridas		
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>				
	Anemia pós-operatória	Trombocitopenia		
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
			Reação anafilactoide (não imunológica)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>				
	Hipocaliemia	Hiperglicemia, anorexia		
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>				
	Agitação, insónia			
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
	Hipoestesia, tontura	Alterações vasculares cerebrais		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>				
		Dor de ouvido		
<u>Cardiopatias</u>				
		Enfarte do miocárdio, bradicardia		Colapso circulatório, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia
<u>Vasculopatias</u>				
	Hipertensão, hipotensão	Hipertensão (agravada), hipotensão ortostática		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
	Insuficiência respiratória	Embolia pulmonar		Dispneia
<u>Doenças gastrointestinais</u>				

<b>Frequência de reações adversas medicamentosas</b>				
<i>Muito frequentes</i> (≥1/10)	<i>Frequentes</i> (≥1/100 a <1/10)	<i>Pouco frequentes</i> (≥1/1.000 a <1/100)	<i>Raras</i> (≥1/10.000 a <1/1.000)	<i>Desconhecida</i>
Náuseas	Dor abdominal, vômitos, obstipação, dispepsia, flatulência	Úlceração gastroduodenal, doença de refluxo gastroesofágico, xerostomia, ruídos gastrointestinais anômalos	Pancreatite, esofagite, edema da boca (inchaço perioral)	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>				
	Prurido, hiperhidrose	Equimose, erupção cutânea, urticária		Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite exfoliativa
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				
	Dor lombar	Artralgia		
<i>Doenças renais e urinárias</i>				
	Oligúria		Insuficiência renal aguda	Insuficiência renal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				
	Edema periférico	Astenia, dor no local da injeção, reação no local da injeção		Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e angioedema
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>				
	Creatinemia aumentada	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada, AST aumentada, ALT aumentada, azoto ureico do sangue aumentado		
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>				
		Complicações pós-procedimento (pele)		

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

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

No caso de sobredosagem aguda, devem ser proporcionados aos doentes cuidados médicos de suporte e sintomáticos. Não existem antídotos específicos. O parecoxib é um pró-fármaco do valdecoxib. O valdecoxib não é removido por hemodiálise. A diurese ou a alcalinização da urina podem não ser úteis, devido à elevada ligação do valdecoxib às proteínas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

#### Utilização de parecoxib superior a 3 dias

A maioria dos ensaios foi concebida para tratamento com parecoxib até 3 dias. Os dados de 3 ensaios aleatorizados, controlados por placebo quando os protocolos permitiam o tratamento com parecoxib durante >3 dias, foram agrupados e analisados. Na análise agrupada de 676 doentes, 318 receberam placebo e 358 receberam parecoxib. Dos doentes tratados com parecoxib, 317 doentes receberam parecoxib até 4 dias, 32 doentes até 5 dias, enquanto apenas 8 doentes foram tratados até 6 dias e 1 doente durante 7 dias ou mais. Dos doentes tratados com placebo, 270 doentes receberam placebo até 4 dias, 43 doentes até 5 dias, enquanto que apenas 3 doentes foram tratados até 6 dias e 2 doentes durante 7 dias ou mais. Ambos os grupos tinham características demográficas semelhantes. A duração média (DP) do tratamento foi de 4,1 (0,4) dias para o parecoxib e de 4,2 (0,5) dias para o placebo, o intervalo foi de 4-7 dias para o parecoxib e de 4-9 dias para o placebo. A ocorrência de acontecimentos

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

#### Efeito poupador de opiáceos

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

#### Estudos gastrointestinais

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

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

Em adição às notificações de rotina de acontecimentos adversos, uma comissão independente de peritos especificou previamente categorias de acontecimentos, que depois foram analisadas em dois estudos de segurança controlados por placebo. Nestes ensaios os doentes foram tratados com parecoxib durante, pelo menos, 3 dias seguidos de valdecoxib por via oral durante um período total de 10 a 14 dias. Todos os doentes receberam cuidados de analgesia padronizados durante o tratamento. Os doentes foram medicados com doses baixas de ácido acetilsalicílico antes da aleatorização e durante os dois estudos na cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

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

No segundo estudo na cirurgia de *bypass* da artéria coronária, foram avaliadas 4 categorias pré-especificadas de acontecimentos (acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos, disfunção renal/insuficiência renal, úlcera/hemorragia do aparelho gastrointestinal superior, complicação da ferida cirúrgica). Vinte e quatro horas após a cirurgia de *bypass* da artéria coronária, os doentes foram aleatorizados da seguinte forma: um grupo em tratamento com uma dose inicial de parecoxib sódico de 40 mg por via intravenosa, seguida de uma administração de 20 mg de 12h em 12h durante um período mínimo de 3 dias; seguiu-se depois a administração de 20 mg valdecoxib, de 12h em 12h, por via oral até perfazer 10 dias de tratamento (n=544). Outro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa, seguido da administração de valdecoxib por via oral (n=544). Um terceiro grupo fez tratamento com placebo por via intravenosa seguido de placebo por via oral (n=548). No grupo em

tratamento com parecoxib/valdecoxib detetou-se um aumento significativo ( $p=0,033$ ) da incidência de acontecimentos cardiovasculares/tromboembólicos (2,0%), comparativamente com o grupo em tratamento com placebo/placebo (0,5%). O tratamento com placebo/valdecoxib esteve associado a um aumento da incidência de acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares em comparação com o tratamento com placebo, mas esta diferença não teve significância estatística. Três dos seis acontecimentos tromboembólicos cardiovasculares observados no grupo que fez tratamento com placebo/valdecoxib ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes doentes não foram tratados com valdecoxib. Os acontecimentos pré-especificados que ocorreram com maior incidência nos três grupos em tratamento, envolveram a categoria das complicações de feridas cirúrgicas, incluindo as infeções cirúrgicas profundas e a cicatrização da ferida esternal.

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

### Cirurgia geral

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

### Estudos plaquetários

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

### Absorção

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

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

### Idosos

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

### Compromisso renal

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

### Compromisso hepático

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

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, ou de toxicidade de dose repetida com doses correspondentes a 2 vezes a exposição máxima de parecoxib no ser humano. Contudo, nos estudos de toxicidade de dose repetida realizados no rato e no cão, a exposição sistémica do valdecoxib (metabolito ativo do parecoxib) foi, aproximadamente, de 0,8 vezes a exposição sistémica no indivíduo humano idoso nas doses terapêuticas máximas recomendadas de 80 mg por dia. Doses superiores foram associadas a



agravamento e atraso na cura de infecções cutâneas, um efeito provavelmente associado com inibição da COX-2.

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

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

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

O potencial carcinogénico do parecoxib não foi avaliado.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Pó

Hidrogenofosfato dissódico

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

#### Solvente

Cloreto de sódio

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

Água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

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

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

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

#### Depois da reconstituição

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

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

### 6.3 Prazo de validade

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

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

### 6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

#### Frascos para injetáveis de parecoxib sódico

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

#### Ampolas de solvente

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

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

#### Apresentações

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

#### Solventes para reconstituição

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

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

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

#### Processo de reconstituição

Utilizar técnicas assépticas para reconstituição do liofilizado de parecoxib (sob a forma de parecoxib). Retirar a cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa expondo a parte central da rolha de

borracha do frasco para injetáveis de 40 mg de parecoxib. Com uma agulha e seringa estéreis retirar 2 ml de um solvente adequado e, inserindo a agulha através da parte central da rolha de borracha, transferir o solvente para o frasco para injetáveis de 40 mg. Dissolver o pó completamente através de um movimento rotativo suave e inspecionar o produto reconstituído antes de administrar. Todo o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser retirado para uma administração única.

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

O produto reconstituído é isotónico.

#### Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV

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

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

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/02/209/006-008

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

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

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM:** 40 mg frasco para injetáveis

**TEXTO PARA A EMBALAGEM – EU/1/02/209/005**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó para solução injetável

parecoxib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, a concentração de parecoxib é 20 mg/ml. Assim, cada 2 ml de solução reconstituída contém 40 mg de parecoxib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também hidrogenofosfato dissódico, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

10 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

Via intravenosa ou via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição o medicamento deve ser administrado imediatamente (até 24 horas se preparado assepticamente) e não deve ser congelado ou refrigerado.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Consultar o folheto informativo para mais informação sobre conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/209/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

dynastat 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS: 40 MG**

**TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - EU/1/02/209/005**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Dynastat 40 mg pó para uso injetável  
parecoxib

IV/IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM:** 40 mg pó e solvente para solução injetável

**TEXTO PARA A EMBALAGEM – EU/1/02/209/006**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável  
parecoxib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, a concentração de parecoxib é 20 mg/ml. Assim, cada 2 ml de solução reconstituída contém 40 mg de parecoxib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também hidrogenofosfato dissódico, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

Ampola de solvente de 2 ml contém cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis e 1 ampola de solvente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

Via intravenosa ou via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição o medicamento deve ser administrado imediatamente (até 24 horas se preparado assepticamente) e não deve ser congelado ou refrigerado.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Consultar o folheto informativo para mais informação sobre conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/209/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

dynastat 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM:** 40 mg pó e solvente para solução injetável

**TEXTO PARA A EMBALAGEM – EU/1/02/209/007**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável  
parecoxib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, a concentração de parecoxib é 20 mg/ml. Assim, cada 2 ml de solução reconstituída contém 40 mg de parecoxib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também hidrogenofosfato dissódico, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

Ampola de solvente de 2 ml contém cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

3 frascos para injetáveis e 3 ampolas de solvente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

Via intravenosa ou via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição o medicamento deve ser administrado imediatamente (até 24 horas se preparado assepticamente) e não deve ser congelado ou refrigerado.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Consultar o folheto informativo para mais informação sobre conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/209/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

dynastat 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM:** 40 mg pó e solvente para solução injetável

**TEXTO PARA A EMBALAGEM – EU/1/02/209/008**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável  
parecoxib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, a concentração de parecoxib é 20 mg/ml. Assim, cada 2 ml de solução reconstituída contém 40 mg de parecoxib

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também hidrogenofosfato dissódico, ácido fosfórico e hidróxido de sódio.

Ampola de solvente de 2 ml contém cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável

5 frascos para injetáveis e 5 ampolas de solvente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração única.

Via intravenosa ou via intramuscular.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após reconstituição o medicamento deve ser administrado imediatamente (até 24 horas se preparado assepticamente) e não deve ser congelado ou refrigerado.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Consultar o folheto informativo para mais informação sobre conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/209/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

dynastat 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS: 40 mg**

**TEXTO PARA RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - EU/1/02/209/006,  
EU/1/02/209/007 e EU/1/02/209/008**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Dynastat 40 mg pó para solução injetável  
parecoxib  
IV/IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA AMPOLA DE SOLVENTE: 2 ml**

**TEXTO PARA O RÓTULO DA AMPOLA - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 e  
EU/1/02/209/008**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Dynastat 40 mg

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Dynastat 40 mg pó para solução injetável parecoxib**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Dynastat e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dynastat
3. Como utilizar Dynastat
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dynastat
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Dynastat e para que é utilizado**

Dynastat contém a substância ativa parecoxib.

Dynastat é utilizado para o tratamento de curto prazo da dor em adultos após uma cirurgia. Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da COX-2 (termo abreviado de *inibidores da cicloxigenase-2*). A dor e o inchaço são, por vezes, causados por substâncias que existem no nosso corpo denominadas prostaglandinas. O Dynastat funciona através da redução da quantidade destas prostaglandinas.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Dynastat**

##### **Não utilize Dynastat**

- se tem alergia ao parecoxib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se já teve reações alérgicas graves (em particular, reações graves na pele) a outros medicamentos
- se teve reações alérgicas a um grupo de medicamentos denominado “sulfonamidas” (por ex., alguns antibióticos utilizados no tratamento de infeções)
- se sofre atualmente de úlcera gástrica ou intestinal ou hemorragia no estômago ou intestino
- se já teve alguma reação alérgica ao ácido acetilsalicílico (aspirina) ou a outros AINEs (por ex., ibuprofeno) ou a inibidores da COX-2. As reações podem incluir pieira (brôncoespasmo), congestão nasal grave, prurido na pele, erupção na pele ou inchaço na face, lábios ou língua, outras reações alérgicas ou pólipos nasais após tomar estes medicamentos
- se está grávida de mais de 6 meses
- se está a amamentar
- se sofre de doença grave do fígado
- se sofre de doença inflamatória intestinal (colite ulcerosa ou doença de Crohn)
- se tem insuficiência cardíaca
- se vai ser submetido a uma cirurgia ao coração ou a uma cirurgia vascular (incluindo procedimentos cirúrgicos nas artérias coronárias)
- se tem doença cardíaca e/ou doença vascular cerebral estabelecidas, por ex., se teve um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral ligeiro (AIT) ou obstruções

- dos vasos sanguíneos do coração ou do cérebro, ou se foi sujeito a alguma operação cirúrgica para eliminar ou contornar estas obstruções
- se tem ou já teve problemas de circulação no sangue (doença arterial periférica)

Se algum destes casos se aplicar a si, não lhe será administrada a injeção. **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

### **Advertências e precauções**

**Não utilize Dynastat** se tem atualmente uma úlcera gástrica ou intestinal ou hemorragia gastrointestinal

**Não utilize Dynastat** se tem doença grave do fígado

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Dynastat:

- se teve previamente uma úlcera, hemorragia ou perfuração do trato gastrointestinal
- se teve uma reação na pele (p. ex., erupção na pele, urticária, pápulas, bolhas, estrias vermelhas) com qualquer medicamento
- se está a tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros AINEs (por ex., ibuprofeno)
- se é fumador ou bebe álcool
- se tem diabetes
- se tem angina de peito, formação de coágulos sanguíneos, tensão arterial alta ou colesterol elevado
- se está a fazer terapêutica antiagregante plaquetária
- se sofre de retenção de fluidos (edema)
- se sofre de alguma doença no fígado ou nos rins
- se está desidratado – o que pode acontecer se tiver tido diarreia ou vômitos ou se não tem podido beber líquidos
- se sofre de alguma infeção, pois o medicamento pode mascarar a febre (que é um sinal de infeção)
- se está a tomar medicamentos para diminuir a coagulação do sangue (por ex., varfarina/anticoagulantes do tipo varfarina ou novos anticoagulantes orais, por ex., apixabano, dabigatrano e rivaroxabano)
- se utiliza medicamentos chamados corticosteroides (por ex., prednisona)
- se utiliza uma classe de medicamentos utilizados para tratar a depressão chamados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (por ex., sertralina)

O Dynastat pode provocar um aumento da tensão arterial ou agravar a hipertensão existente, o que pode resultar num aumento dos efeitos indesejáveis associados a doença cardíaca. O seu médico poderá querer vigiar a sua tensão arterial durante o tratamento com Dynastat.

Podem ocorrer erupções na pele potencialmente fatais com a utilização de Dynastat e o tratamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção na pele, formação de bolhas e descamação da pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Se desenvolver uma erupção na pele, outros sinais e sintomas na pele ou mucosas (tal como no interior das bochechas ou nos lábios), procure assistência médica imediatamente e informe os médicos de que está a tomar este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Dynastat não deverá ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Dynastat**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Os medicamentos por vezes podem interferir uns com os outros. O seu médico pode reduzir a dose de Dynastat ou dos outros medicamentos, ou pode necessitar de tomar um

medicamento diferente. É especialmente importante que mencione:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros medicamentos anti-inflamatórios
- Fluconazol - utilizado nas infecções fúngicas
- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), inibidores da Angiotensina II, bloqueadores beta e diuréticos - utilizados na pressão arterial alta e doenças cardíacas
- Ciclosporina ou tacrolímus - utilizados após os transplantes
- Varfarina - ou outros medicamentos do tipo varfarina utilizados para prevenir coágulos sanguíneos, incluindo medicamentos mais recentes como o apixabano, dabigatrano e rivaroxabano
- Lítio - utilizado no tratamento de depressões
- Rifampicina – utilizada nas infecções bacterianas
- Antiarrítmicos - utilizados no tratamento de batimento cardíaco irregular
- Fenitoína ou carbamazepina - utilizados na epilepsia
- Metotrexato - utilizado na artrite reumatoide e no cancro
- Diazepam – utilizado para sedação e tratamento da ansiedade
- Omeprazol – utilizado para tratar úlceras

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

- Dynastat não pode ser administrado durante os últimos 3 meses da gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o feto ou causar problemas no parto. Pode causar problemas de rins e de coração no seu feto. Pode afetar a sua tendência e a do seu bebé para sangrarem e pode fazer com que o parto ocorra mais tarde ou seja mais demorado do que o esperado. Dynastat não deve ser administrado durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário e aconselhado pelo seu médico. Se precisar de tratamento durante este período ou enquanto está a tentar engravidar, deve ser utilizada a dose mais baixa durante o mais curto período de tempo possível. Se for utilizado mais do que alguns dias a partir das 20 semanas de gravidez, Dynastat pode causar problemas de rins no feto, o que pode resultar em níveis baixos do líquido amniótico que envolve o bebé (oligohidrâmnios) ou no estreitamento de um vaso sanguíneo (canal arterial) no coração do bebé. Se precisar de tratamento durante mais tempo do que alguns dias, o seu médico poderá recomendar uma monitorização adicional.
- **Se está a amamentar**, não lhe pode ser administrado Dynastat, pois uma pequena quantidade de Dynastat passa para o leite materno.
- Ao tomar AINEs, incluindo Dynastat, pode ter maior dificuldade em engravidar. Deve informar o seu médico se estiver a planejar engravidar ou se tiver problemas em engravidar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se a injeção o fez sentir tonto ou cansado, não conduza nem utilize máquinas até se sentir bem novamente.

### **Dynastat contém sódio**

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

## **3. Como utilizar Dynastat**

Dynastat será administrado por um médico ou enfermeiro. Eles irão dissolver o pó antes de lhe administrarem a injeção e irão administrar a solução numa veia ou músculo. A injeção pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou numa linha intravenosa existente (um tubo fino inserido numa veia), ou pode ser administrada lenta e profundamente num músculo. Só lhe será administrado Dynastat por pequenos períodos de tempo e apenas para o alívio da dor.



**A dose inicial habitual é 40 mg.**

Pode ser-lhe administrada outra dose - 20 mg ou 40 mg - 6 a 12 horas após a primeira dose.

**Não lhe será administrado mais que 80 mg em 24 horas.**

**A algumas pessoas podem ser administradas doses mais baixas:**

- Pessoas com problemas no fígado
- Pessoas com problemas renais graves
- Doentes com idade superior a 65 anos e peso inferior a 50 kg
- Pessoas a tomar fluconazol.

**Caso Dynastat seja utilizado com analgésicos potentes (chamados analgésicos opióides) como a morfina, a dose de Dynastat será a mesma, tal como acima explicado.**

**Se lhe for administrado mais Dynastat do que deveria** poderá sentir efeitos indesejáveis que têm sido notificados com as doses recomendadas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Parar Dynastat e avisar o médico imediatamente:**

- Se desenvolver erupção na pele ou ulceração em qualquer parte do seu corpo (por ex., pele, boca, olhos, face, lábios ou língua), ou qualquer outro sinal de uma reação alérgica como erupção na pele, edema (ou inchaço) da face, dos lábios ou da língua, que podem causar respiração ruidosa, dificuldade em respirar ou engolir (potencialmente fatal) – isto ocorre **raramente**
- Se tiver inchaço, formação de bolhas ou descamação da pele – não se sabe a frequência com que isto ocorre
- As reações na pele podem aparecer em qualquer altura, mas ocorrem mais frequentemente durante o primeiro mês de tratamento; a taxa de notificações destes acontecimentos parece ser maior para o valdecoxib, um medicamento relacionado com o parecoxib, comparativamente com os outros inibidores da COX-2
- Se tiver icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos)
- Se tiver algum sinal de hemorragia do estômago ou intestinos, como fezes de cor negra ou com sangue, ou se vomitar sangue

**Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

- Náuseas (sentir-se indisposto)

**Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

- Alteração da sua tensão arterial (aumentar ou diminuir)
- Pode sentir dor nas costas
- Tornozelos, pernas e pés podem inchar (retenção de líquidos)
- Pode sentir-se adormecido – a sua pele pode perder sensibilidade ao toque e à dor
- Pode ter vômitos, dor de estômago, indigestão, prisão de ventre, inchaço e gases
- As análises clínicas podem indicar alterações na função renal
- Pode sentir-se agitado ou ter dificuldades em dormir
- Tonturas
- Existe o risco de anemia – alteração nos níveis de glóbulos vermelhos após uma intervenção, o que pode provocar fadiga e falta de ar

- Pode ficar com a garganta irritada ou sentir dificuldade em respirar (falta de ar)
- Pode sentir comichão na pele
- Pode urinar menos que o habitual
- Alveolite seca (inflamação e dor após a extração de um dente)
- Aumento da transpiração
- Níveis reduzidos de potássio nos resultados das análises ao sangue

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

- Ataque cardíaco
- Existe risco de doença vascular cerebral, por ex., acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório (redução transitória do fluxo sanguíneo para o cérebro) / acidente vascular cerebral ligeiro ou angina, ou bloqueio dos vasos sanguíneos para o coração ou cérebro
- Coágulo de sangue nos pulmões
- Agravamento da tensão arterial elevada
- Úlceras no aparelho digestivo, refluxo crónico do ácido do estômago
- O coração pode bater mais devagar
- Tensão arterial baixa ao levantar-se
- As análises sanguíneas podem indicar alterações no fígado
- Podem surgir nódos negros com maior facilidade devido a um número baixo de plaquetas sanguíneas
- As feridas cirúrgicas podem infetar, secreção anómala das feridas cirúrgicas
- Descoloração da pele ou nódos negros
- Dificuldades em cicatrizar feridas após intervenções cirúrgicas
- Elevados níveis de açúcar no sangue nas análises clínicas
- Dor ou reação no local de injeção
- Erupção na pele ou erupção na pele com comichão (urticária)
- Anorexia (perda de apetite)
- Dor nas articulações
- Nível elevado de enzimas no sangue nas análises de sangue, o que indica danos no tecido cardíaco, cerebral ou muscular
- Boca seca
- Fraqueza muscular
- Dor de ouvido
- Sons abdominais anómalos

**Efeitos raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas**

- Insuficiência renal aguda
- Hepatite (inflamação do fígado)
- Inflamação da garganta (esófago)
- Inflamação do pâncreas (pode resultar em dor de estômago)

**Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis**

- Colapso devido a pressão sanguínea baixa grave
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal
- Batimento acelerado ou irregular do coração
- Dificuldade em respirar

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Dynastat

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Recomenda-se que o seu médico utilize Dynastat o mais cedo possível após a mistura com o solvente, embora possa ser guardado se as instruções no final do folheto forem rigorosamente seguidas.

A solução injetável deve ser um líquido transparente e incolor. O medicamento não será administrado **se existirem partículas** na solução injetável ou se o pó ou a solução apresentarem alteração da cor.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Dynastat

- A substância ativa é o parecoxib, sob a forma de parecoxib sódico. Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, contém 20 mg/ml de parecoxib. Quando reconstituído na solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%), Dynastat contém aproximadamente 0,44 mEq de sódio por frasco para injetáveis.
- Os outros componentes são:  
Hidrogenofosfato dissódico Ácido fosfórico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

### Qual o aspeto de Dynastat e conteúdo da embalagem

Dynastat está disponível como pó branco a esbranquiçado.

O pó está acondicionado em frascos para injetáveis de vidro incolores (5 ml), com uma rolha, selados com uma cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa sobre o selo de alumínio.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

**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 Unlimited Company

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

-----

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

**Dosagem.** A dose recomendada é de 40 mg, administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), seguida da administração de 20 mg ou 40 mg de 6 em 6 ou 12 em 12 horas, conforme necessário, não excedendo 80 mg por dia. A injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente. A injeção por via intramuscular deve ser administrada lenta e profundamente no músculo.

A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada.

Uma vez que o risco cardiovascular dos inibidores específicos da ciclooxigenase-2 (COX-2) pode aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser utilizada a menor dose diária efetiva na menor duração possível.

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

**Administração através de injeção por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV).** A injeção intramuscular deve ser administrada devagar e profundamente no músculo e a injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente.

### **Administração que não seja IV ou IM**

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

### **Solventes para reconstituição**

**Este medicamento não pode ser misturado** com outros medicamentos. Deve ser apenas reconstituído com um dos seguintes:

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

As soluções seguintes **não podem** ser utilizadas para reconstituição:

- **Não** se recomenda a reconstituição com solução injetável de Lactato de Ringer ou com solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer, pois irá causar a precipitação do parecoxib na solução.
- Não se recomenda a reconstituição com Água Esterilizada para Preparações Injetáveis porque a solução resultante **não** é isotónica.

### **Processo de reconstituição**

**Utilizar técnicas assépticas para reconstituição do liofilizado de parecoxib (sob a forma de parecoxib sódico).**

*Frasco para injetáveis de 40 mg:* Retirar a cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa, expondo a parte central da rolha de borracha do frasco para injetáveis de 40 mg de parecoxib. Com uma agulha e seringa estéreis retirar 2 ml de um solvente adequado e, inserindo a agulha através da parte central da rolha de borracha, transferir o solvente para o frasco para injetáveis de 40 mg.

**Dissolver o pó completamente** através de um movimento rotativo suave e inspecionar o produto reconstituído antes de administrar.

**A solução não deve ser administrada** se se observar alteração da cor, turvação ou existência de partículas.

**O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser usado para administração única. Caso seja necessária uma dose inferior a 40 mg, o medicamento em excesso deve ser rejeitado.**

**Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV**

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

**Após a reconstituição** com os solventes adequados, Dynastat pode apenas ser injetado IV ou IM ou num sistema IV que contenha **apenas**:

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

**Não é recomendada** a injeção do produto reconstituído num sistema de administração IV contendo solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer, ou outras soluções para administração IV não mencionadas nesta secção, porque pode causar precipitação da solução.

**A solução destina-se a administração única e não deve ser conservada no frigorífico ou congelador.**

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

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Dynastat 40 mg pó e solvente para solução injetável parecoxib**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Dynastat e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dynastat
3. Como utilizar Dynastat
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dynastat
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Dynastat e para que é utilizado**

Dynastat contém a substância ativa parecoxib.

Dynastat é utilizado para o tratamento de curto prazo da dor em adultos após uma cirurgia. Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da COX-2 (termo abreviado de *inibidores da cicloxigenase-2*). A dor e o inchaço são, por vezes, causados por substâncias que existem no nosso corpo denominadas prostaglandinas. O Dynastat funciona através da redução da quantidade destas prostaglandinas.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Dynastat**

##### **Não utilize Dynastat**

- se tem alergia ao parecoxib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se já teve reações alérgicas graves (em particular, reações graves na pele) a outros medicamentos
- se teve reações alérgicas a um grupo de medicamentos denominado “sulfonamidas” (por ex., alguns antibióticos utilizados no tratamento de infeções)
- se sofre atualmente de úlcera gástrica ou intestinal ou hemorragia no estômago ou intestino
- se já teve alguma reação alérgica ao ácido acetilsalicílico (aspirina) ou a outros AINEs (por ex., ibuprofeno) ou a inibidores da COX-2. As reações podem incluir pieira (broncospasmo), congestão nasal grave, prurido na pele, erupção na pele ou inchaço na face, lábios ou língua, outras reações alérgicas ou pólipos nasais após tomar estes medicamentos
- se está grávida de mais de 6 meses
- se está a amamentar
- se sofre de doença grave do fígado
- se sofre de doença inflamatória intestinal (colite ulcerosa ou doença de Crohn)
- se tem insuficiência cardíaca
- se vai ser submetido a uma cirurgia ao coração ou a uma cirurgia vascular (incluindo procedimentos cirúrgicos nas artérias coronárias)
- se tem doença cardíaca e/ou doença vascular cerebral estabelecidas, por ex., se teve um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral ligeiro (AIT) ou obstruções



- dos vasos sanguíneos do coração ou do cérebro, ou se foi sujeito a alguma operação cirúrgica para eliminar ou contornar essas obstruções
- se tem ou já teve problemas de circulação no sangue (doença arterial periférica)

Se algum destes casos se aplicar a si, não lhe será administrada a injeção. **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.**

### **Advertências e precauções**

**Não utilize Dynastat** se tem atualmente uma úlcera gástrica ou intestinal ou hemorragia gastrointestinal

**Não utilize Dynastat** se tem doença grave do fígado

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Dynastat:

- se teve previamente uma úlcera, hemorragia ou perfuração do trato gastrointestinal
- se teve uma reação na pele (p. ex., erupção na pele, urticária, pápulas, bolhas, estrias vermelhas) com qualquer medicamento
- se está a tomar ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros AINEs (por ex., ibuprofeno)
- se é fumador ou bebe álcool
- se tem diabetes
- se tem angina de peito, formação de coágulos sanguíneos, tensão arterial alta ou colesterol elevado
- se está a fazer terapêutica antiagregante plaquetária
- se sofre de retenção de fluidos (edema)
- se sofre de alguma doença no fígado ou nos rins
- se está desidratado – o que pode acontecer se tiver tido diarreia ou vômitos ou se não tem podido beber líquidos
- se sofre de alguma infeção, pois o medicamento pode mascarar a febre (que é um sinal de infeção)
- se está a tomar medicamentos para diminuir a coagulação do sangue (por ex., varfarina/anticoagulantes do tipo varfarina ou novos anticoagulantes orais, por ex., apixabano, dabigatrano e rivaroxabano)
- se utiliza medicamentos chamados corticosteroides (por ex., prednisona)
- se utiliza uma classe de medicamentos utilizados para tratar a depressão chamados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (por ex., sertralina).

O Dynastat pode provocar um aumento da tensão arterial ou agravar a hipertensão existente, o que pode resultar num aumento dos efeitos indesejáveis associados a doença cardíaca. O seu médico poderá querer vigiar a sua tensão arterial durante o tratamento com Dynastat.

Podem ocorrer erupções na pele potencialmente fatais com a utilização de Dynastat e o tratamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção na pele, formação de bolhas e descamação da pele, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Se desenvolver uma erupção na pele, outros sinais e sintomas na pele ou mucosas (tal como no interior das bochechas ou nos lábios), procure assistência médica imediatamente e informe os médicos de que está a tomar este medicamento.

### **Crianças e adolescentes**

Dynastat não deverá ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Dynastat**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Os medicamentos por vezes podem interferir uns com os outros. O seu médico pode reduzir a dose de Dynastat ou dos outros medicamentos, ou pode necessitar de tomar um

medicamento diferente. É especialmente importante que mencione:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina) ou outros medicamentos anti-inflamatórios
- Fluconazol - utilizado nas infecções fúngicas
- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), inibidores da Angiotensina II, bloqueadores beta e diuréticos - utilizados na pressão arterial alta e doenças cardíacas
- Ciclosporina ou tacrolímus - utilizados após os transplantes
- Varfarina - ou outros medicamentos do tipo varfarina utilizados para prevenir coágulos sanguíneos, incluindo medicamentos mais recentes como o apixabano, dabigatrano e rivaroxabano
- Lítio - utilizado no tratamento de depressões
- Rifampicina – utilizada nas infecções bacterianas
- Antiarrítmicos - utilizados no tratamento de batimento cardíaco irregular
- Fenitoína ou carbamazepina - utilizados na epilepsia
- Metotrexato - utilizado na artrite reumatoide e no cancro
- Diazepam – utilizado para sedação e tratamento da ansiedade
- Omeprazol – utilizado para tratar úlceras

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

- Dynastat não pode ser administrado durante os últimos 3 meses da gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o feto ou causar problemas no parto. Pode causar problemas de rins e de coração no seu feto. Pode afetar a sua tendência e a do seu bebé para sangrarem e pode fazer com que o parto ocorra mais tarde ou seja mais demorado do que o esperado. Dynastat não deve ser administrado durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário e aconselhado pelo seu médico. Se precisar de tratamento durante este período ou enquanto está a tentar engravidar, deve ser utilizada a dose mais baixa durante o mais curto período de tempo possível. Se for utilizado mais do que alguns dias a partir das 20 semanas de gravidez, Dynastat pode causar problemas de rins no feto, o que pode resultar em níveis baixos do líquido amniótico que envolve o bebé (oligohidrâmnios) ou no estreitamento de um vaso sanguíneo (canal arterial) no coração do bebé. Se precisar de tratamento durante mais tempo do que alguns dias, o seu médico poderá recomendar uma monitorização adicional.
- **Se está a amamentar**, não lhe pode ser administrado Dynastat, pois uma pequena quantidade de Dynastat passa para o leite materno.
- Ao tomar AINEs, incluindo Dynastat, pode ter maior dificuldade em engravidar. Deve informar o seu médico se estiver a planear engravidar ou se tiver problemas em engravidar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se a injeção o fez sentir tonto ou cansado, não conduza nem utilize máquinas até se sentir bem novamente.

### **Dynastat contém sódio**

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

## **3. Como utilizar Dynastat**

Dynastat será administrado por um médico ou enfermeiro. Eles irão dissolver o pó antes de lhe administrarem a injeção e irão administrar a solução numa veia ou músculo. A injeção pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou numa linha intravenosa existente (um tubo fino inserido numa veia), ou pode ser administrada lenta e profundamente num músculo. Só lhe será administrado Dynastat por pequenos períodos de tempo e apenas para o alívio da dor.

**A dose inicial habitual é 40 mg.**

Pode ser-lhe administrada outra dose - 20 mg ou 40 mg - 6 a 12 horas após a primeira dose.

**Não lhe será administrado mais que 80 mg em 24 horas.**

**A algumas pessoas podem ser administradas doses mais baixas:**

- Pessoas com problemas no fígado
- Pessoas com problemas renais graves
- Doentes com idade superior a 65 anos e peso inferior a 50 kg
- Pessoas a tomar fluconazol.

**Caso Dynastat seja utilizado com analgésicos potentes (chamados analgésicos opióides) como a morfina, a dose de Dynastat será a mesma, tal como acima explicado.**

Se lhe for administrado mais Dynastat do que deveria poderá sentir efeitos indesejáveis que têm sido notificados com as doses recomendadas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Parar Dynastat e avisar o médico imediatamente:**

- Se desenvolver erupção na pele ou ulceração em qualquer parte do seu corpo (por ex., pele, boca, olhos, face, lábios ou língua), ou qualquer outro sinal de uma reação alérgica como erupção na pele, edema (ou inchaço) da face, dos lábios ou da língua, que podem causar respiração ruidosa, dificuldade em respirar ou engolir (potencialmente fatal) – isto ocorre **raramente**
- Se tiver inchaço, formação de bolhas ou descamação da pele – não se sabe a frequência com que isto ocorre
- As reações na pele podem aparecer em qualquer altura, mas ocorrem mais frequentemente durante o primeiro mês de tratamento; a taxa de notificações destes acontecimentos parece ser maior para o valdecoxib, um medicamento relacionado com o parecoxib, comparativamente com os outros inibidores da COX-2
- Se tiver icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos)
- Se tiver algum sinal de hemorragia do estômago ou intestinos, como fezes de cor negra ou com sangue, ou se vomitar sangue

**Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas**

- Náuseas (sentir-se indisposto)

**Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas**

- Alteração da sua tensão arterial (aumentar ou diminuir)
- Pode sentir dor nas costas
- Tornozelos, pernas e pés podem inchar (retenção de líquidos)
- Pode sentir-se adormecido – a sua pele pode perder sensibilidade ao toque e à dor
- Pode ter vômitos, dor de estômago, indigestão, prisão de ventre, inchaço e gases
- As análises clínicas podem indicar alterações na função renal
- Pode sentir-se agitado ou ter dificuldades em dormir
- Tonturas
- Existe o risco de anemia – alteração nos níveis de glóbulos vermelhos após uma intervenção, o que pode provocar fadiga e falta de ar

- Pode ficar com a garganta irritada ou sentir dificuldade em respirar (falta de ar)
- Pode sentir comichão na pele
- Pode urinar menos que o habitual
- Alveolite seca (inflamação e dor após a extração de um dente)
- Aumento da transpiração
- Níveis reduzidos de potássio nos resultados das análises ao sangue

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas**

- Ataque cardíaco
- Existe risco de doença vascular cerebral, por ex., acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório (redução transitória do fluxo sanguíneo para o cérebro) / acidente vascular cerebral ligeiro ou angina, ou bloqueio dos vasos sanguíneos para o coração ou cérebro
- Coágulo de sangue nos pulmões
- Agravamento da tensão arterial elevada
- Úlceras no aparelho digestivo, refluxo crónico do ácido do estômago
- O coração pode bater mais devagar
- Tensão arterial baixa ao levantar-se
- As análises sanguíneas podem indicar alterações no fígado
- Podem surgir nódos negros com maior facilidade devido a um número baixo de plaquetas sanguíneas
- As feridas cirúrgicas podem infetar, secreção anómala das feridas cirúrgicas
- Descoloração da pele ou nódos negros
- Dificuldades em cicatrizar feridas após intervenções cirúrgicas
- Elevados níveis de açúcar no sangue nas análises clínicas
- Dor ou reação no local de injeção
- Erupção na pele ou erupção na pele com comichão (urticária)
- Anorexia (perda de apetite)
- Dor nas articulações
- Nível elevado de enzimas no sangue nas análises de sangue, o que indica danos no tecido cardíaco, cerebral ou muscular
- Boca seca
- Fraqueza muscular
- Dor de ouvido
- Sons abdominais anómalos

**Efeitos raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas**

- Insuficiência renal aguda
- Hepatite (inflamação do fígado)
- Inflamação da garganta (esófago)
- Inflamação do pâncreas (pode resultar em dor de estômago)

**Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis**

- Colapso devido a pressão sanguínea baixa grave
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal
- Batimento acelerado ou irregular do coração
- Dificuldade em respirar

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Dynastat

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Recomenda-se que o seu médico utilize Dynastat o mais cedo possível após a mistura com o solvente, embora possa ser guardado se as instruções no final do folheto forem rigorosamente seguidas.

A solução injetável deve ser um líquido transparente e incolor. O medicamento não será administrado **se existirem partículas** na solução injetável ou se o pó ou a solução apresentarem alteração da cor.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Dynastat

- A substância ativa é o parecoxib, sob a forma de parecoxib sódico. Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de parecoxib, equivalente a 42,36 mg de parecoxib sódico. Após reconstituição com 2 ml de solvente, contém 20 mg/ml de parecoxib. Quando reconstituído na solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%), Dynastat contém aproximadamente 0,44 mEq de sódio por frasco para injetáveis.
- Os outros componentes são:  
*Pó*  
Hidrogenofosfato dissódico  
Ácido fosfórico e/ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH).  
  
*Solvente*  
Cloreto de sódio Ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Dynastat e conteúdo da embalagem

Dynastat está disponível como pó branco a esbranquiçado.

O pó está acondicionado em frascos para injetáveis de vidro incolores (5 ml), com uma rolha, selados com uma cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa sobre o selo de alumínio.

O solvente está acondicionado em ampolas de vidro neutro incolor (2 ml).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

**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 Unlimited Company  
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

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

-----

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde

**Dosagem.** A dose recomendada é de 40 mg, administrada por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), seguida da administração de 20 mg ou 40 mg de 6 em 6 ou 12 em 12 horas, conforme necessário, não excedendo 80 mg por dia. A injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente. A injeção por via intramuscular deve ser administrada lenta e profundamente no músculo.

A experiência clínica no tratamento com Dynastat superior a três dias é limitada.

Uma vez que o risco cardiovascular dos inibidores específicos da ciclooxigenase-2 (COX-2) pode aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser utilizada a menor dose diária efetiva na menor duração possível.

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

**Administração através de injeção por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV).** A injeção intramuscular deve ser administrada devagar e profundamente no músculo e a injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema IV existente.

### **Administração que não seja IV ou IM**

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

### **Solventes para reconstituição**

**Este medicamento não pode ser misturado** com outros medicamentos. Deve ser apenas reconstituído com um dos seguintes:

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

As soluções seguintes **não podem** ser utilizadas para reconstituição:

- **Não** se recomenda a reconstituição com solução injetável de Lactato de Ringer ou com solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer, pois irá causar a precipitação do parecoxib na solução.
- Não se recomenda a reconstituição com Água Esterilizada para Preparações Injetáveis porque a solução resultante **não** é isotónica.

### **Processo de reconstituição**

**Utilizar técnicas assépticas para reconstituição do liofilizado de parecoxib (sob a forma de parecoxib sódico).**

*Frasco para injetáveis de 40 mg:* Retirar a cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) roxa, expondo a parte central da rolha de borracha do frasco para injetáveis de 40 mg de parecoxib. Com uma agulha e seringa estéreis retirar 2 ml de um solvente adequado e, inserindo a agulha através da parte central da rolha de borracha, transferir o solvente para o frasco para injetáveis de 40 mg.

**Dissolver o pó completamente** através de um movimento rotativo suave e inspecionar o produto reconstituído antes de administrar.

**A solução não deve ser administrada** se se observar alteração da cor, turvação ou existência de partículas.



**O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser usado para administração única. Caso seja necessária uma dose inferior a 40 mg, o medicamento em excesso deve ser rejeitado.**

**Compatibilidade das soluções para sistemas de administração IV**

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

**Após a reconstituição** com os solventes adequados, Dynastat pode apenas ser injetado IV ou IM ou num sistema IV que contenha **apenas**:

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

**Não é recomendada** a injeção do produto reconstituído num sistema de administração IV contendo solução injetável de 50 mg/ml de glucose (5%) em Lactato de Ringer, ou outras soluções para administração IV não mencionadas nesta secção, porque pode causar precipitação da solução.

**A solução destina-se a administração única e não deve ser conservada no frigorífico ou congelador.**

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