

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 40 mg di parecoxib (come 42,36 mg di parecoxib sodico). Dopo ricostituzione, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/ml. Ogni 2 ml di polvere ricostituita contengono 40 mg di parecoxib.

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose.

Dopo ricostituzione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mmol di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici della COX-2 può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace. L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Uso concomitante con analgesici oppiacei

Gli analgesici oppiacei possono essere utilizzati in associazione al parecoxib al dosaggio descritto nel paragrafo sopra riportato. In tutte le valutazioni cliniche parecoxib è stato somministrato con dosi fisse mentre gli oppiacei sono stati somministrati al bisogno.

Anziani:

Nei pazienti anziani (età \geq 65 anni) non è in genere necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, nei pazienti anziani con un peso corporeo inferiore ai 50 kg, il trattamento deve essere iniziato con una dose di Dynastat pari alla metà di quella normalmente raccomandata e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati clinici in pazienti affetti da grave insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh ≥ 10), pertanto l'impiego di Dynastat è controindicato in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Nei pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 5-6) non è generalmente necessario procedere ad un aggiustamento della dose. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare la terapia con cautela e con un dosaggio di Dynastat pari alla metà di quello normalmente raccomandato e devono ridurre la dose massima giornaliera a 40 mg.

Alterata funzionalità renale

Nei pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.) o nei pazienti che possono essere predisposti alla ritenzione di liquidi il trattamento con parecoxib deve essere iniziato alla minima dose raccomandata (20 mg) e la funzionalità renale del paziente deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sulla base dei risultati di farmacocinetica, nei pazienti con alterazione lieve-moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina 30-80 ml/min.) non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di parecoxib nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto parecoxib non è raccomandato in questi pazienti.

Modo di somministrazione

L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere adeguatamente lavata con una soluzione compatibile prima e dopo la somministrazione di Dynastat.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;

oppure

- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

La somministrazione per via endovenosa di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili contenente glucosio 50 mg/ml (5 %) o di altri solventi non elencati sopra, **non** è raccomandata in quanto può provocare la precipitazione di parecoxib dalla soluzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di reazioni allergiche gravi da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, eritema multiforme o pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

Soggetti nei quali si siano verificati broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Grave insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh ≥ 10).

Inflammatione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Cardiopatía ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dynastat è stato studiato in chirurgia odontoiatrica, ortopedica, ginecologica (principalmente in caso di isterectomia) e in interventi di bypass aorto-coronarico. L'esperienza nell'ambito di altre tipologie di intervento chirurgico, ad esempio in chirurgia gastrointestinale o urologica, è limitata.

Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di parecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con parecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere interrotta la terapia con parecoxib.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Apparato cardiovascolare

Il trattamento a lungo termine con gli inibitori della COX-2 è stato associato al rischio di eventi avversi cardiovascolari e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio.

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con parecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con parecoxib se in questi pazienti si osserva un peggioramento di specifici sintomi clinici. Dynastat non è stato studiato in procedure di rivascularizzazione cardiovascolare diverse dall'intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). Gli studi su tipi di intervento chirurgico diversi dall'intervento di bypass aorto-coronarico hanno incluso solo pazienti in classe ASA (American Society of Anaesthesiology) I-III.

Acido acetilsalicilico e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetto sulla funzionalità piastrinica. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in concomitanza a warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di parecoxib con altri FANS (escluso acido acetilsalicilico) deve essere evitato.

Dynastat può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi isolati relativi all'aggravarsi di infezioni dei tessuti molli in concomitanza all'uso di FANS e nel corso di studi preclinici con Dynastat (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel monitorare l'incisione chirurgica nei pazienti operati trattati con Dynastat verificandone eventuali segni di infezione.

Apparato gastrointestinale

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale (GI) superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con parecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico, glucocorticoidi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, i pazienti che assumono alcolici o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale. Quando parecoxib viene somministrato insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, incluso eritema multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens-Johnson (alcuni casi con esito fatale) sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib. Inoltre, sono stati segnalati casi di epidermolisi necrotica con esito fatale nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) e non possono essere esclusi per parecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento.

I medici devono adottare le misure appropriate per monitorare eventuali reazioni cutanee gravi nel corso della terapia (ad esempio visite aggiuntive al paziente). Si deve raccomandare ai pazienti di segnalare immediatamente al medico qualsiasi reazione cutanea.

Il trattamento con parecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. E' noto che con i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed anche con altri farmaci, possono verificarsi reazioni cutanee gravi. Tuttavia, la frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2. I pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che non hanno una storia anamnesticca di allergie alle sulfonamidi possono essere anche a rischio di gravi reazioni cutanee.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con valdecoxib e parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni si sono verificate in pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di parecoxib deve essere sospesa ai primi segni di ipersensibilità.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione grave verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare ipotensione grave.

Ritenzione idrica, edema, reni

Come per altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, in alcuni pazienti in trattamento con parecoxib sono stati osservati ritenzione idrica e edema. Parecoxib deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, edema pre-esistente o con altre condizioni predisponenti o che possono peggiorare la ritenzione idrica, inclusi i pazienti in trattamento con diuretici o comunque a rischio di ipovolemia.

Nel caso in cui ci sia evidenza clinica di un deterioramento delle condizioni di questi pazienti, devono essere adottate appropriate misure, inclusa la sospensione di parecoxib.

Nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib sono stati segnalati episodi di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Poiché l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può determinare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi, si deve esercitare cautela nel somministrare Dynastat a pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2) o ipertensione, o a pazienti con funzionalità cardiaca o epatica compromessa o qualora questi siano affetti da altre condizioni che predispongano alla ritenzione di liquidi.

Si raccomanda cautela quando si inizia la terapia con Dynastat in pazienti disidratati. In questo caso è consigliabile procedere alla loro reidratazione prima di iniziare la terapia con Dynastat.

Ipertensione

Come con tutti gli altri FANS, parecoxib può portare all'insorgenza di una nuova ipertensione o peggioramento di quella pre-esistente ed entrambe possono contribuire all'aumento di incidenza di eventi cardiovascolari.

Parecoxib, deve essere usato con cautela in pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'inizio e nel corso della terapia con parecoxib. Se la pressione aumenta significativamente, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Insufficienza epatica

Si raccomanda di utilizzare Dynastat con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) (vedere paragrafo 4.2).

Uso con anticoagulanti orali

L'uso concomitante di FANS con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento. Gli anticoagulanti orali includono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e nuovi anticoagulanti orali (ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban) (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

La terapia anticoagulante deve essere monitorata, in particolare durante i primi giorni di terapia con Dynastat in pazienti già in trattamento con warfarin o con altri anticoagulanti orali, dal momento che questa tipologia di pazienti presenta un più elevato rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con parecoxib o quando il dosaggio di parecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4).

Dynastat non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica o del tempo di sanguinamento mediati dall'acido acetilsalicilico. Studi clinici hanno dimostrato che Dynastat può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg). Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di parecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di parecoxib e di eparina non ha avuto effetti sulla farmacodinamica dell'eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata) rispetto alla sola eparina.

L'inibizione delle prostaglandine indotta dai FANS, compresi gli inibitori della COX-2, può ridurre l'effetto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), degli antagonisti dell'angiotensina II, dei beta-bloccanti e dei diuretici. Questa interazione deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono parecoxib insieme agli ACE inibitori, agli antagonisti dell'angiotensina II, ai beta-bloccanti e ai diuretici.

Nei pazienti anziani, con riduzione della volemia (inclusi coloro che sono in terapia con diuretici), o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione concomitante di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, e ACE inibitori o antagonisti dell'Angiotensina II, può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Tali effetti sono generalmente reversibili.

Pertanto, la somministrazione concomitante di questi farmaci deve essere eseguita con cautela. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e occorre valutare se sia necessario monitorare la loro funzionalità renale all'inizio del trattamento concomitante e in seguito, periodicamente.

L'associazione di FANS con ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus a causa degli effetti dei FANS sulle prostaglandine renali. La funzionalità renale dovrebbe essere monitorata quando parecoxib e una qualsiasi di queste sostanze vengano somministrate contemporaneamente.

Dynastat può essere utilizzato in associazione agli analgesici oppiacei. Negli studi clinici, il fabbisogno giornaliero degli oppiacei somministrati al bisogno si è ridotto in modo significativo quando questi farmaci sono stati somministrati insieme al parecoxib.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di parecoxib (o della sua porzione attiva valdecoxib)

Parecoxib viene rapidamente idrolizzato in sostanza attiva valdecoxib. Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo di valdecoxib è mediato principalmente dagli isoenzimi citocromiali 3A4 e 2C9.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (62% e 19% rispettivamente) quando quest'ultimo viene somministrato in associazione a fluconazolo (prevalentemente un inibitore del CYP2C9) ad indicare che la dose di parecoxib deve essere ridotta in pazienti trattati con fluconazolo.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (38% e 24% rispettivamente) in caso di somministrazione concomitante al ketoconazolo (inibitore del CYP3A4), tuttavia un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto in generale necessario per i pazienti trattati con ketoconazolo.

Gli effetti dell'induzione enzimatica non sono stati studiati. Il metabolismo di valdecoxib può aumentare nel caso in cui questo venga somministrato insieme a farmaci che inducono enzimi quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina o desametasone.

Effetti di parecoxib (o del suo metabolita attivo valdecoxib) sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

Il trattamento con valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato di 3 volte la concentrazione plasmatica di destrometorfano (substrato del citocromo CYP2D6). Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat insieme ad altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal citocromo CYP2D6 che hanno margini terapeutici ristretti (ad esempio, flecainide, propafenone e metoprololo).

L'esposizione plasmatica di omeprazolo (substrato del citocromo CYP2C19) somministrato ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno è aumentata del 46 % in seguito a somministrazione di valdecoxib 40 mg due volte al giorno per 7 giorni, mentre l'esposizione plasmatica al valdecoxib è rimasta inalterata. Questi risultati dimostrano che, nonostante valdecoxib non sia metabolizzato dal citocromo CYP2C19, valdecoxib potrebbe essere un inibitore di questo isoenzima. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in associazione a farmaci noti per essere substrati del citocromo CYP2C19 (ad esempio fenitoina, diazepam o imipramina).

Nel corso di due studi di interazione farmacocinetica, in pazienti con artrite reumatoide trattati settimanalmente con una dose stabile di metotrexato (5-20 mg/settimana, come dose singola per via orale o intramuscolare), valdecoxib, somministrato per via orale (10 mg due volte al giorno o 40 mg due volte al giorno) ha mostrato scarso o nessun effetto sulle concentrazioni plasmatiche del metotrexato allo stato stazionario. Tuttavia, si consiglia cautela quando il metotrexato viene somministrato in concomitanza con i FANS, poiché la somministrazione dei FANS può portare a un aumento dei livelli plasmatici del metotrexato. Un monitoraggio adeguato della tossicità da metotrexato deve essere preso in considerazione qualora parecoxib e metotrexato vengano somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e litio ha provocato riduzioni significative della clearance sierica (25%) e della clearance renale (30%) del litio con un'esposizione sierica superiore del 34% rispetto al solo litio. Le concentrazioni sieriche del litio devono essere attentamente monitorate quando viene avviata o monitorata la terapia con parecoxib in pazienti in trattamento con litio.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e glibenclamide (substrato del citocromo CYP3A4) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica (esposizione) o sulla farmacodinamica (livelli di glucosio e di insulina nel sangue) di glibenclamide.

Anestetici iniettabili

La somministrazione concomitante di parecoxib 40 mg per via endovenosa e propofol (substrato del CYP2C9) o midazolam (substrato del CYP3A4) non ha modificato la farmacocinetica (metabolismo ed esposizione) o la farmacodinamica (effetti sull'elettrocardiogramma, test psicomotori e tempo di risveglio dalla sedazione) di propofol o midazolam somministrati per via endovenosa. Inoltre, la somministrazione concomitante di valdecoxib non ha avuto effetti significativi sul metabolismo a livello epatico o intestinale mediato dal citocromo CYP3A4 di midazolam somministrato per via orale. La somministrazione di parecoxib 40 mg per via endovenosa non ha alterato la farmacocinetica di fentanile o alfentanile (substrati del CYP3A4) somministrati per via endovenosa.

Anestetici inalabili

Non sono stati condotti studi specifici di interazione. In studi di chirurgia nel corso dei quali parecoxib è stato somministrato in fase preoperatoria, non è stata osservata alcuna interazione a livello di farmacodinamica in pazienti trattati con parecoxib e sostanze anestetiche per via inalatoria quali ossido nitroso ed isoflurano (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Si ritiene che parecoxib possa causare gravi difetti alla nascita quando somministrato nell'ultimo trimestre di gravidanza, perché analogamente agli altri farmaci che inibiscono le prostaglandine, può provocare la chiusura prematura del dotto arterioso o inerzia uterina (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3).

L'uso dei FANS durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, può causare disfunzione renale fetale che può determinare, nei casi più gravi, la riduzione del volume del liquido amniotico o oligoidramnios. Tali effetti possono verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento e sono di solito reversibili. Le donne in gravidanza, in trattamento con i FANS, devono essere attentamente monitorate per il volume di liquido amniotico.

Dynastat è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'uso di parecoxib in gravidanza o durante il travaglio. Tuttavia, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto in seguito all'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso parecoxib, ha mostrato un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrionale e fetale (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). Nel corso del primo e del secondo trimestre di gravidanza, Dynastat non deve essere somministrato se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

La somministrazione di una singola dose di parecoxib a donne in seguito a parto cesareo, ha provocato il passaggio di una quantità relativamente bassa di parecoxib e del suo metabolita attivo valdecoxib nel latte materno, con conseguente assunzione di una dose relativamente bassa da parte del neonato (circa l'1% della dose materna dopo aggiustamento per il peso corporeo). Dynastat non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Analogamente a qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, l'uso di Dynastat non è raccomandato a donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3).

In base al meccanismo d'azione, l'uso di FANS potrebbe ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici; questo in alcune donne è stato associato ad infertilità reversibile. Nelle donne con difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini per l'infertilità occorre prendere in considerazione l'interruzione della terapia con FANS, incluso Dynastat.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza in seguito a somministrazione di Dynastat devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune con Dynastat è la nausea. Le reazioni più gravi vanno da non comuni a rare e includono eventi cardiovascolari quali infarto del miocardio e ipotensione grave, così come eventi di ipersensibilità quali anafilassi, angioedema e reazioni cutanee gravi. Pazienti in trattamento con Dynastat sottoposti ad un intervento di by-pass coronarico sono esposti ad un più elevato rischio di eventi avversi quali eventi cardiovascolari/tromboembolici (incluso infarto del miocardio, ictus/TIA, embolia polmonare e trombosi venosa profonda (vedere sezione 4.3 e 5.1), infezioni chirurgiche profonde e complicazioni dei processi riparativi della ferita sternale.

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto parecoxib (N=5.402) in 28 studi clinici controllati con placebo. I dati derivanti dall'esperienza post-marketing sono stati classificati con "frequenza non nota" perché le rispettive frequenze non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili. In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono riportate secondo la terminologia MedDRA e presentate in ordine decrescente di gravità.

| <i>Frequenza delle reazioni avverse del medicinale</i> | | | | |
|--|--|--|---|-----------------|
| <i>Molto comune</i> ($\geq 1/10$) | <i>Comune</i> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) | <i>Non comune</i> (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | <i>Raro</i> (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) | <i>Non nota</i> |
| <i>Infezioni e infestazioni</i> | | | | |
| | Faringite, | Drenaggio anomalo | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | osteiti alveolari (alveolite post-estrazione) | del siero della ferita sternale, infezione della ferita | | |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u> | | | | |
| | Anaemia postoperatoria | Trombocitopenia | | |
| <u>Disturbi del sistema immunitario</u> | | | | |
| | | | Reazioni anafilattoidi | |
| <u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> | | | | |
| | Ipokaliemia | Iperglicemia, anoressia | | |
| <u>Disturbi psichiatrici</u> | | | | |
| | Agitazione, insomnia | | | |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u> | | | | |
| | Ipoestesia, capogiri | Disturbi cerebrovascolari | | |
| <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u> | | | | |
| | | Dolore all'orecchio | | |
| <u>Patologie cardiache</u> | | | | |
| | | Infarto del miocardio, bradicardia | | Collasso circolatorio, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia |
| <u>Patologie vascolari</u> | | | | |
| | Ipertensione, ipotensione | Ipertensione (aggravata), ipotensione ortostatica | | |
| <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> | | | | |
| | Insufficienza respiratoria | Embolia polmonare | | Dispnea |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | | | | |
| Nausea | Dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, flatulenza | Ulcerazione gastroduodenale, disturbo da reflusso gastroesofageo, bocca secca, rumori gastrointestinali anormali | Pancreatite, esofagite, edema della bocca (gonfiore periorale) | |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> | | | | |
| | Prurito, iperidrosi | Ecchimosi, eruzione cutanea, orticaria | | Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa |
| <u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> | | | | |
| | Mal di schiena | Artralgia | | |
| <u>Patologie renali e urinarie</u> | | | | |

| | Oliguria | | Insufficienza renale acuta | Insufficienza renale |
|---|-----------------------------|--|----------------------------|---|
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | | | | |
| | Edema periferico | Astenia, dolore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezioni | | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi e angioedema |
| <i>Esami diagnostici</i> | | | | |
| | Aumento della creatininemia | Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della lattato deidrogenasi, aumento di SGOT, aumento di SGPT, aumento dell'azotemia | | |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i> | | | | |
| | | Complicazioni post-procedurali (pelle) | | |

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Durante la fase di commercializzazione epidermolisi necrotica è stata segnalata in associazione all'uso di valdecoxib e non può essere esclusa per parecoxib (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, le seguenti reazioni avverse gravi sono state raramente riportate in associazione ai FANS e non possono essere escluse per Dynastat: broncospasmo ed epatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio da parecoxib sono stati associati a reazioni avverse descritte anche con dosi raccomandate di parecoxib.

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere trattati con un trattamento sintomatico e di supporto. Valdecoxib non viene eliminato tramite emodialisi. La diuresi o l'alcalinizzazione dell'urina possono non essere metodi efficaci dato l'elevato legame di valdecoxib alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antireumatici e antinfiammatori, Coxib, codice ATC: M01AH04

Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo della dose clinicamente efficace. La cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme della cicloossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidi che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella

cicatizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

L'efficacia di Dynastat è stata stabilita nel corso di studi clinici sul dolore nell'ambito di interventi di chirurgia odontoiatrica, ginecologica (isterectomia), ortopedica (inserimento di protesi del ginocchio e d'anca) e di bypass coronarico. La comparsa del primo percettibile effetto analgesico si è manifestata in 7-13 minuti, l'effetto analgesico clinicamente significativo in 23-39 minuti e l'effetto di picco entro le 2 ore successive la somministrazione di Dynastat 40 mg a dosi singole per via endovenosa o intramuscolare. La portata dell'effetto analgesico della dose di 40 mg è risultata comparabile a quella di ketorolac 60 mg somministrato per via intramuscolare o di ketorolac 30 mg somministrato per via endovenosa. Dopo somministrazione singola, la durata dell'effetto analgesico si è dimostrata dipendente dalla dose e dal modello clinico del dolore ed è variata da 6 ore fino a più di 12 ore.

Effetti di risparmio sugli oppiacei

In un studio clinico controllato verso placebo in ortopedia e chirurgia generale, i pazienti (n=1050) hanno ricevuto Dynastat per via parenterale ad una dose iniziale di 40 mg e.v., seguiti da 20 mg due volte al giorno per un minimo di 72 ore, in aggiunta ad un trattamento standard che ha incluso la somministrazione integrativa di oppiacei controllata dal paziente. La riduzione nell'impiego degli oppiacei durante il trattamento con Dynastat nei giorni 2 e 3 è stata di 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28% rispettivamente). Questa riduzione nell'uso degli oppiacei è stata associata a riduzioni significative dei sintomi di distress dovuti al consumo di oppiacei riportati dai pazienti. È stato osservato un ulteriore sollievo dal dolore rispetto a quando sono stati usati i soli oppiacei. Ulteriori studi condotti in altri contesti chirurgici hanno fornito osservazioni simili. Non sono disponibili dati che indichino un profilo complessivo migliore in termini di eventi avversi con l'uso di parecoxib rispetto al placebo quando utilizzati in associazione agli oppiacei.

Studi sull'apparato gastrointestinale

In studi di breve durata (7 giorni), l'incidenza di ulcere gastroduodenali o di erosioni osservate endoscopicamente in soggetti sani giovani o anziani (età ≥65 anni) dopo somministrazione di Dynastat (5-21 %), sebbene sia risultata superiore a quella riscontrata con placebo (5-12 %), è significativamente più bassa da un punto di vista statistico rispetto all'incidenza osservata con i FANS (66-90 %).

Studi sulla sicurezza postoperatoria a seguito di bypass aorto-coronarico

Nell'ambito di due studi di sicurezza controllati verso placebo in cui i pazienti hanno ricevuto parecoxib per almeno 3 giorni, per poi passare al trattamento con valdecoxib orale per una durata totale di 10-14 giorni, in aggiunta alla segnalazione degli eventi avversi di routine, sono state esaminate categorie di eventi precedentemente specificati e aggiudicati da un comitato di esperti indipendente. Durante il trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto una cura antidolorifica standard.

I pazienti sono stati trattati con bassi dosaggi di acido acetilsalicilico prima della randomizzazione e durante i due studi di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 14 giorni, sono stati valutati i pazienti trattati con parecoxib per via endovenosa 40 mg due volte al giorno per un minimo di 3 giorni, seguito da un trattamento con valdecoxib 40 mg due volte al giorno (parecoxib/valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151). Sono state valutate 9 categorie di eventi precedentemente specificati (eventi cardiovascolari tromboembolici, pericardite, nuova insorgenza o esacerbazione di scompenso cardiaco congestizio, disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore, emorragie maggiori senza interessamento del tratto gastrointestinale, infezioni, complicanze polmonari di origine non infettiva e decesso). È

stata osservata un'incidenza significativamente superiore ($p < 0,05$) di eventi cardiovascolari/tromboembolici (infarto del miocardio, ischemia, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo nel periodo di somministrazione endovenosa (rispettivamente 2,2% e 0,0%) e per l'intera durata dello studio (rispettivamente 4,8% e 1,3%). Le complicazioni di ferite chirurgiche (la maggior parte con interessamento della ferita sternale) sono state osservate con una frequenza maggiore nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib.

Nel secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, sono state valutate quattro categorie di eventi precedentemente specificati (cardiovascolari/tromboembolici; disfunzione renale/insufficienza renale; ulcere/sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore; complicazioni delle ferite sternali). I pazienti sono stati randomizzati entro le 24 ore successive all'intervento di bypass aorto-coronarico come segue: dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale 20 mg ogni 12 ore ($n=544$) per un trattamento complessivo di 10 giorni; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib orale ($n=544$); oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo per via orale ($n=548$). Un'incidenza significativamente superiore ($p=0,033$) di eventi nella categoria cardiovascolari/tromboembolici è stata rilevata nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib (2,0%) rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo (0,5%). Anche il trattamento con placebo/valdecoxib è stato associato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari tromboembolici rispetto al trattamento con placebo, ma questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Tre dei sei eventi cardiovascolari tromboembolici nel gruppo di trattamento placebo/valdecoxib si sono verificati durante il periodo di trattamento con placebo; questi pazienti non hanno ricevuto valdecoxib. Gli eventi precedentemente specificati che si sono verificati con la massima incidenza in tutti e tre i gruppi di trattamento hanno riguardato la categoria delle complicazioni della ferita chirurgica, incluse le infezioni chirurgiche profonde e i processi riparativi della ferita sternale.

Non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti attivi ed il placebo per nessuna delle altre categorie di eventi precedentemente specificati (disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore o complicazioni della ferita sternale).

Studi di sicurezza in chirurgia generale

In un ampio studio ($n=1.050$) di chirurgia ortopedica/generale maggiore, i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale (20 mg ogni 12 ore) ($n=525$) per un trattamento complessivo di 10 giorni, oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo orale ($n=525$). In questi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per parecoxib /valdecoxib rispetto al trattamento con placebo non è stata riscontrata una differenza significativa nel profilo di sicurezza generale, incluse le quattro categorie di eventi precedentemente specificati e sopra descritte per il secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico.

Studi sulle piastrine

Nel corso di una serie di studi clinici di piccole dimensioni, a dosi multiple condotti in soggetti sani giovani e anziani, la somministrazione di Dynastat 20 mg o 40 mg due volte al giorno, non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica o sul sanguinamento rispetto a placebo. In soggetti giovani la somministrazione di Dynastat 40 mg due volte al giorno non ha determinato un effetto clinicamente significativo sull'inibizione della funzionalità piastrinica mediata dall'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, parecoxib viene rapidamente convertito a valdecoxib, la porzione farmacologicamente attiva, mediante idrolisi enzimatica nel fegato.

Assorbimento

L'esposizione di valdecoxib dopo somministrazione di dosi singole di Dynastat, determinata sia in base all'area sotto la curva concentrazione plasmatica verso tempo (AUC) che al picco di

concentrazione plasmatica (C_{max}), è approssimativamente lineare nell'intervallo delle dosi cliniche. I valori di AUC e di C_{max} dopo somministrazione di dosi due volte al giorno sono risultati lineari fino a 50 mg per via endovenosa e 20 mg per via intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib allo *steady state* sono state raggiunte entro 4 giorni in regime di doppia somministrazione giornaliera.

La massima concentrazione plasmatica di valdecoxib è stata raggiunta in circa 30 minuti e in 1 ora circa rispettivamente dopo la somministrazione di dosi singole per via endovenosa e intramuscolare di parecoxib 20 mg. L'esposizione a valdecoxib dopo somministrazioni per via endovenosa e intramuscolare è risultata simile in termini di AUC e C_{max} . L'esposizione a parecoxib è risultata simile in termini di AUC dopo somministrazione sia per via endovenosa sia per via intramuscolare. Il valore di C_{max} medio di parecoxib successivamente a somministrazione per via intramuscolare è risultato inferiore rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo, fattore attribuibile ad un assorbimento extravascolare rallentato dopo somministrazione per via intramuscolare. Queste riduzioni non sono da considerarsi di rilievo clinico dal momento che il valore di C_{max} di valdecoxib è comparabile in seguito a somministrazione per via intramuscolare e endovenosa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa è di circa 55 litri. Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98% nell'intervallo di concentrazione ottenuto con i più alti dosaggi raccomandati, ovvero 80 mg/die. Valdecoxib, ma non parecoxib, è ampiamente ripartito negli eritrociti.

Biotrasformazione

In vivo parecoxib viene rapidamente convertito quasi completamente a valdecoxib ed acido propionico con un'emivita plasmatica di circa 22 minuti. L'eliminazione di valdecoxib è da ascrivere ad un intenso metabolismo epatico che coinvolge molteplici vie metaboliche tra le quali quella del citocromo P 450 (CYP) isoenzimi 3A4 e 2C9 e la glucuronizzazione della porzione sulfamidica (20 % circa). Nel plasma umano è stato identificato un metabolita idrossilato di valdecoxib (attraverso la via citocromiale) che è attivo quale inibitore della COX-2. Questo metabolita rappresenta circa il 10 % della concentrazione di valdecoxib; a causa della bassa concentrazione di questo metabolita non si ritiene che questo possa avere un effetto clinicamente significativo successivamente alla somministrazione di dosi terapeutiche di parecoxib.

Eliminazione

Valdecoxib è eliminato mediante metabolismo epatico e meno del 5 % di valdecoxib si ritrova nelle urine in forma immodificata. Nessuna traccia di parecoxib è stata ritrovata immodificata nelle urine mentre nelle feci sono state riscontrate solo tracce. Circa il 70 % della dose è escreto nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. La clearance plasmatica (CLp) di valdecoxib è di circa 6 litri/ora. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di parecoxib è pari a circa 8 ore.

Anziani

Dynastat è stato somministrato nel corso di studi farmacocinetici e clinici a 335 soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 96 anni). In soggetti anziani sani, la clearance apparente di valdecoxib assunto per via orale è risultata ridotta dimostrando un'esposizione plasmatica di valdecoxib superiore di circa il 40 % rispetto a soggetti giovani sani.

L'esposizione plasmatica di valdecoxib allo *steady state* aggiustata sulla base del peso corporeo è risultata più elevata di circa il 16 % nelle donne anziane rispetto a quanto osservato nei soggetti anziani di sesso maschile (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado ai quali è stato somministrato Dynastat 20 mg per via endovenosa, parecoxib è stato rapidamente rimosso dal plasma. Poiché l'eliminazione di valdecoxib non avviene principalmente a livello renale, non è stata riscontrata alcuna variazione nella clearance di valdecoxib neppure in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o in soggetti dializzati (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità epatica:

Una moderata alterazione della funzionalità epatica non ha provocato una ridotta velocità o efficienza dei meccanismi di conversione di parecoxib a valdecoxib. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare il trattamento alla metà del dosaggio di Dynastat usualmente raccomandato e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg, dal momento che in questa categoria di pazienti le concentrazioni di valdecoxib sono risultate più che raddoppiate (130 %). I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica non sono stati studiati e pertanto non è raccomandato l'uso di Dynastat nei pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* o tossicità a dosi ripetute a 2 volte la massima esposizione nell'uomo a parecoxib. Tuttavia in studi di tossicità a dosi ripetute nel cane e nel ratto, l'esposizione sistemica a valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) è risultata di circa 0,8 volte maggiore dell'esposizione sistemica nell'anziano alla massima dose terapeutica raccomandata di 80 mg al giorno. Dosi più elevate sono state associate con un aggravarsi e una più lenta guarigione delle infezioni della pelle, un effetto associato probabilmente con l'inibizione della COX-2.

In studi di tossicità riproduttiva, l'incidenza della perdita del prodotto del concepimento nella fase seguente l'impianto, del riassorbimento e del ritardo di crescita fetale si sono manifestate a dosaggi che non hanno dato luogo a tossicità per la madre nel corso di studi condotti sul coniglio. Parecoxib non ha alterato la fertilità di ratti di sesso maschile o femminile.

Gli effetti di parecoxib non sono stati valutati nell'ultimo periodo di gravidanza o nel periodo prenatale e postnatale.

Successivamente alla somministrazione di dosi singole di parecoxib per via endovenosa a ratti in allattamento sono state riscontrate nel latte concentrazioni di parecoxib, valdecoxib e di un metabolita attivo di valdecoxib simili a quelle del plasma materno.

Il potenziale cancerogeno di parecoxib non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico anidro.
Acido fosforico e/o sodio idrossido (per aggiustare il pH).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dynastat e gli oppioidi non devono essere somministrati insieme nella stessa siringa.

L'impiego per la ricostituzione di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/ml (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili provoca la precipitazione di parecoxib dalla soluzione e perciò **non** è raccomandato.

L'impiego di acqua per preparazioni iniettabili **non** è raccomandato in quanto la soluzione derivante non risulta isotonica.

Dynastat non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione utilizzata per somministrare altri medicinali. La linea di infusione deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile (vedere paragrafo 6.6.).

L'iniezione in linea e.v. che somministra glucosio 50 mg/ml (5 %) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per impiego endovenoso non elencati nel paragrafo 6.6 non è raccomandata in quanto può provocare precipitazione del prodotto in soluzione.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto non ricostituito è 3 anni.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata, è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi, 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia, a causa dell'importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effettuata in condizioni asettiche validate e controllate. Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione prima della ricostituzione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro neutro incolore di tipo I (5 ml) con tappo in gomma butilica, sigillati con sovracapsula rimovibile color porpora in polipropilene montata su di una ghiera di alluminio.

Dynastat è disponibile in confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dynastat deve essere ricostituito prima dell'uso. Dynastat non contiene conservanti. E' necessario avvalersi di tecniche asettiche per la preparazione del prodotto.

Solventi per la ricostituzione

I solventi idonei per la ricostituzione di Dynastat sono:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

Procedura per la ricostituzione

Usare una tecnica asettica per ricostituire parecoxib (come parecoxib) liofilizzato. Togliere la sovracapsula rimovibile color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 ml di un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino da 40 mg. Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo. L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica.

Una volta ricostituito, il liquido deve apparire come una soluzione trasparente. Dynastat deve essere sottoposto a controllo visivo delle sostanze particellari e dello scolorimento prima della somministrazione. La soluzione non deve essere utilizzata qualora si presenti scolorata o torbida o

qualora si riscontri la presenza di residui di sostanze particellari. Dynastat deve essere somministrato entro 24 ore dalla ricostituzione (vedere paragrafo 6.3) o altrimenti dovrà essere eliminato.

Il prodotto ricostituito è isotonico.

Compatibilità della soluzione endovenosa

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione;
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;

oppure

- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

Impiego unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2002

Data del rinnovo più recente: 24 gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino con polvere: ciascun flaconcino contiene 40 mg di parecoxib (come 42,36 mg di parecoxib sodico). Dopo ricostituzione, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/ml. Ogni 2 ml di polvere ricostituita contengono 40 mg di parecoxib.

Eccipienti con effetti noti: questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose.

Dopo ricostituzione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mmol di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).
Polvere da bianca a biancastra.

Solvente: soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici COX-2 può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace. L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Uso concomitante con analgesici oppiacei

Gli analgesici oppiacei possono essere utilizzati in associazione al parecoxib al dosaggio descritto nel paragrafo sopra riportato. In tutte le valutazioni cliniche parecoxib è stato somministrato con dosi fisse mentre gli oppiacei sono stati somministrati al bisogno.

Anziani

Nei pazienti anziani (età \geq 65 anni) non è in genere necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, nei pazienti anziani con un peso corporeo inferiore ai 50 kg, il trattamento deve essere iniziato con una

dose di Dynastat pari alla metà di quella normalmente raccomandata e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati clinici in pazienti affetti da grave insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh ≥ 10), pertanto l'impiego di Dynastat è controindicato in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Nei pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 5-6) non è generalmente necessario procedere ad un aggiustamento della dose. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare la terapia con cautela e con un dosaggio di Dynastat pari alla metà di quello normalmente raccomandato e devono ridurre la dose massima giornaliera a 40 mg.

Alterata funzionalità renale

Nei pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.) o nei pazienti che possono essere predisposti alla ritenzione di liquidi il trattamento con parecoxib deve essere iniziato alla minima dose raccomandata (20 mg) e la funzionalità renale del paziente deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sulla base dei risultati di farmacocinetica, nei pazienti con alterazione lieve-moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina 30-80 ml/min.) non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di parecoxib nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto parecoxib non è raccomandato in questi pazienti.

Modo di somministrazione

L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere adeguatamente lavata con una soluzione compatibile prima e dopo la somministrazione di Dynastat.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
 - soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione
 - soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;
- oppure
- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

La somministrazione per via endovenosa di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili contenente glucosio 50 mg/ml (5 %) o di altri solventi non elencati sopra, **non** è raccomandata in quanto può provocare la precipitazione di parecoxib dalla soluzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di reazioni allergiche gravi da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica, eritema multiforme o pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

Soggetti nei quali si siano verificati broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2 (cicloossigenasi-2).

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Grave insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/l o punteggio Child-Pugh ≥ 10).

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Cardiopatìa ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dynastat è stato studiato in chirurgia odontoiatrica, ortopedica, ginecologica (principalmente in caso di isterectomia) e in interventi di bypass aorto-coronarico. L'esperienza nell'ambito di altre tipologie di intervento chirurgico, ad esempio in chirurgia gastrointestinale o urologica, è limitata.

Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di parecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con parecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere interrotta la terapia con parecoxib.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Apparato cardiovascolare

Il trattamento a lungo termine con gli inibitori della COX-2 è stato associato al rischio di eventi avversi cardiovascolari e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio.

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con parecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con parecoxib se in questi pazienti si osserva un peggioramento di specifici sintomi clinici. Dynastat non è stato studiato in procedure di rivascularizzazione cardiovascolare diverse dall'intervento di bypass aortocoronarico (CABG). Gli studi su tipi di intervento chirurgico diversi dall'intervento di bypass aorto-coronarico hanno incluso solo pazienti in classe ASA (American Society of Anaesthesiology) I-III.

Acido acetilsalicilico e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetto sulla funzionalità piastrinica. Pertanto, la terapia antiplastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in concomitanza a warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di parecoxib con altri FANS (escluso acido acetilsalicilico) deve essere evitato.

Dynastat può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi isolati relativi all'aggravarsi di infezioni dei tessuti molli in concomitanza all'uso di FANS e nel corso di studi preclinici con Dynastat (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel monitorare l'incisione chirurgica nei pazienti operati trattati con Dynastat verificandone eventuali segni di infezione.

Apparato gastrointestinale

Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale (GI) superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con parecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico, glucocorticoidi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, i pazienti che assumono alcolici o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale. Quando parecoxib viene somministrato insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, incluso eritema multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens-Johnson (alcuni casi con esito fatale) sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib. Inoltre, sono stati segnalati casi di epidermolisi necrotica con esito fatale nella fase di farmacovigilanza post marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) e non possono essere esclusi per parecoxib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento.

I medici devono adottare le misure appropriate per monitorare eventuali reazioni cutanee gravi nel corso della terapia (ad esempio visite aggiuntive al paziente). Si deve raccomandare ai pazienti di segnalare immediatamente al medico qualsiasi reazione cutanea.

Il trattamento con parecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. E' noto che con i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed anche con altri farmaci, possono verificarsi reazioni cutanee gravi. Tuttavia, la frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2. I pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che non hanno una storia anamnestica di allergie alle sulfonamidi possono essere anche a rischio di gravi reazioni cutanee.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con valdecoxib e parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni si sono verificate in pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione con parecoxib deve essere sospesa ai primi segni di ipersensibilità.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione grave verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare ipotensione grave.

Ritenzione idrica, edema e reni

Come per altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, in alcuni pazienti in trattamento con parecoxib sono stati osservati ritenzione idrica e edema. Parecoxib deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, edema pre-esistente o con altre condizioni predisponenti o che possono peggiorare la ritenzione idrica, inclusi i pazienti in trattamento con diuretici o comunque a rischio di ipovolemia.

Nel caso in cui ci sia evidenza clinica di un deterioramento delle condizioni di questi pazienti, devono essere adottate appropriate misure, inclusa la sospensione di parecoxib.

Nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib sono stati segnalati episodi di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Poiché l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può determinare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi, si deve esercitare cautela nel somministrare Dynastat a pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2) o ipertensione, o a pazienti con funzionalità cardiaca o epatica compromessa o qualora questi siano affetti da altre condizioni che predispongano alla ritenzione di liquidi.

Si raccomanda cautela quando si inizia la terapia con Dynastat in pazienti disidratati. In questo caso è consigliabile procedere alla loro reidratazione prima di iniziare la terapia con Dynastat.

Ipertensione

Come con tutti gli altri FANS, parecoxib può portare all'insorgenza di una nuova ipertensione o peggioramento di quella pre-esistente ed entrambe possono contribuire all'aumento di incidenza di eventi cardiovascolari.

Parecoxib, deve essere usato con cautela in pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'inizio e nel corso della terapia con parecoxib. Se la pressione aumenta significativamente, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Insufficienza epatica

Si raccomanda di utilizzare Dynastat con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) (vedere paragrafo 4.2).

Uso con anticoagulanti orali

L'uso concomitante di FANS con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento. Gli anticoagulanti orali includono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e nuovi anticoagulanti orali (ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban) (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

La terapia anticoagulante deve essere monitorata, in particolare durante i primi giorni di terapia con Dynastat in pazienti già in trattamento con warfarin o con altri anticoagulanti orali, dal momento che questa tipologia di pazienti presenta un più elevato rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con parecoxib o quando il dosaggio di parecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4).

Dynastat non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica o del tempo di sanguinamento mediati dall'acido acetilsalicilico. Studi clinici hanno dimostrato che Dynastat può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg). Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di parecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di parecoxib e di eparina non ha avuto effetti sulla farmacodinamica dell'eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata) rispetto alla sola eparina.

L'inibizione delle prostaglandine indotta dai FANS, compresi gli inibitori della COX-2, può ridurre l'effetto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), degli antagonisti dell'angiotensina II, dei beta-bloccanti e dei diuretici. Questa interazione deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono parecoxib insieme agli ACE inibitori, agli antagonisti dell'angiotensina II, ai beta-bloccanti e ai diuretici.

Nei pazienti anziani, con riduzione della volemia (inclusi coloro che sono in terapia con diuretici), o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione concomitante di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, e ACE inibitori o antagonisti dell'Angiotensina II, può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Tali effetti sono generalmente reversibili.

Pertanto, la somministrazione concomitante di questi farmaci deve essere eseguita con cautela. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e occorre valutare se sia necessario monitorare la loro funzionalità renale all'inizio del trattamento concomitante e in seguito, periodicamente.

L'associazione di FANS con ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus a causa degli effetti dei FANS sulle prostaglandine renali. La funzionalità renale dovrebbe essere monitorata quando parecoxib e una qualsiasi di queste sostanze vengano somministrate contemporaneamente.

Dynastat può essere utilizzato in associazione agli analgesici oppiacei. Negli studi clinici, il fabbisogno giornaliero degli oppiacei somministrati al bisogno si è ridotto in modo significativo quando questi farmaci sono stati somministrati insieme al parecoxib.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di parecoxib (o della sua porzione attiva valdecoxib)

Parecoxib viene rapidamente idrolizzato in sostanza attiva valdecoxib. Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo di valdecoxib è mediato principalmente dagli isoenzimi citocromiali 3A4 e 2C9.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (62% e 19% rispettivamente) quando quest'ultimo viene somministrato in associazione a fluconazolo (prevalentemente un inibitore del CYP2C9) ad indicare che la dose di parecoxib deve essere ridotta in pazienti trattati con fluconazolo.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (38% e 24% rispettivamente) in caso di somministrazione concomitante al ketoconazolo (inibitore del CYP3A4), tuttavia un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto in generale necessario per i pazienti trattati con ketoconazolo.

Gli effetti dell'induzione enzimatica non sono stati studiati. Il metabolismo di valdecoxib può aumentare nel caso in cui questo venga somministrato insieme a farmaci che inducono enzimi quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina o desametasone.

Effetti di parecoxib (o del suo metabolita attivo valdecoxib) sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali

Il trattamento con valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato di 3 volte la concentrazione plasmatica di destrometorfano (substrato del citocromo CYP2D6). Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat insieme ad altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal citocromo CYP2D6 che hanno margini terapeutici ristretti (ad esempio, flecainide, propafenone e metoprololo).

L'esposizione plasmatica di omeprazolo (substrato del citocromo CYP2C19) somministrato ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno è aumentata del 46 % in seguito a somministrazione di valdecoxib 40 mg due volte al giorno per 7 giorni, mentre l'esposizione plasmatica al valdecoxib è rimasta inalterata. Questi risultati dimostrano che, nonostante valdecoxib non sia metabolizzato dal citocromo CYP2C19, valdecoxib potrebbe essere un inibitore di questo isoenzima. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in associazione a farmaci noti per essere substrati del citocromo CYP2C19 (ad esempio fenitoina, diazepam o imipramina).

Nel corso di due studi di interazione farmacocinetica in pazienti con artrite reumatoide trattati settimanalmente con una dose stabile di metotrexato (5-20 mg/settimana, come dose singola per via orale o intramuscolare), valdecoxib, somministrato per via orale (10 mg due volte al giorno o 40 mg due volte al giorno) ha mostrato scarso o nessun effetto sulle concentrazioni plasmatiche del metotrexato allo stato stazionario. Tuttavia si consiglia cautela quando il metotrexato viene somministrato in concomitanza con i FANS, poiché la somministrazione dei FANS può portare a un aumento dei livelli plasmatici del metotrexato. Un monitoraggio adeguato della tossicità da metotrexato deve essere preso in considerazione qualora parecoxib e metotrexato vengano somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e litio ha provocato riduzioni significative della clearance sierica (25%) e della clearance renale (30%) del litio con un'esposizione sierica superiore del 34% rispetto al solo litio. Le concentrazioni sieriche del litio devono essere attentamente monitorate quando viene avviata o monitorata la terapia con parecoxib in pazienti in trattamento con litio.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e glibenclamide (substrato del citocromo CYP3A4) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica (esposizione) o sulla farmacodinamica (livelli di glucosio e di insulina nel sangue) di glibenclamide.

Anestetici iniettabili

La somministrazione concomitante di parecoxib 40 mg per via endovenosa e propofol (substrato del CYP2C9) o midazolam (substrato del CYP3A4) non ha modificato la farmacocinetica (metabolismo ed esposizione) o la farmacodinamica (effetti sull'elettrocardiogramma, test psicomotori e tempo di risveglio dalla sedazione) di propofol o midazolam somministrati per via endovenosa. Inoltre, la somministrazione concomitante di valdecoxib non ha avuto effetti significativi sul metabolismo a livello epatico o intestinale mediato dal citocromo CYP3A4 di midazolam somministrato per via orale. La somministrazione di parecoxib 40 mg per via endovenosa non ha alterato la farmacocinetica di fentanile o alfentanile (substrati del CYP3A4) somministrati per via endovenosa.

Anestetici inalabili

Non sono stati condotti studi specifici di interazione. In studi di chirurgia nel corso dei quali parecoxib è stato somministrato in fase preoperatoria, non è stata osservata alcuna interazione a livello di farmacodinamica in pazienti trattati con parecoxib e sostanze anestetiche per via inalatoria quali ossido nitroso ed isoflurano (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Si ritiene che parecoxib possa causare gravi difetti alla nascita quando somministrato nell'ultimo trimestre di gravidanza, perché analogamente agli altri farmaci che inibiscono le prostaglandine, può provocare la chiusura prematura del dotto arterioso o inerzia uterina (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3).

L'uso dei FANS durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza, può causare disfunzione renale fetale che può determinare, nei casi più gravi, la riduzione del volume del liquido amniotico o oligoidramnios. Tali effetti possono verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento e sono di solito reversibili. Le donne in gravidanza, in trattamento con i FANS, devono essere attentamente monitorate per il volume di liquido amniotico.

Dynastat è controindicato (vedere paragrafo 4.3) nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'uso di parecoxib in gravidanza o durante il travaglio. Tuttavia, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto in seguito all'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso parecoxib, ha mostrato un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrionale e fetale (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). Nel corso del primo e del secondo trimestre di gravidanza, Dynastat non deve essere somministrato se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

La somministrazione di una singola dose di parecoxib a donne in seguito a parto cesareo, ha provocato il passaggio di una quantità relativamente bassa di parecoxib e del suo metabolita attivo valdecoxib nel latte materno, con conseguente assunzione di una dose relativamente bassa da parte del neonato (circa l'1% della dose materna dopo aggiustamento per il peso corporeo). Dynastat non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Analogamente a qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, l'uso di Dynastat non è raccomandato a donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3).

In base al meccanismo d'azione, l'uso di FANS potrebbe ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici; questo in alcune donne è stato associato ad infertilità reversibile. Nelle donne con difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini per l'infertilità occorre prendere in considerazione l'interruzione della terapia con FANS, incluso Dynastat.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza in seguito a somministrazione di Dynastat devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune con Dynastat è la nausea. Le reazioni più gravi vanno da non comuni a rare e includono eventi cardiovascolari quali infarto del miocardio e ipotensione grave, così come eventi di ipersensibilità quali anafilassi, angioedema e reazioni cutanee gravi. Pazienti in trattamento con Dynastat sottoposti ad un intervento di by-pass coronarico sono esposti ad un più elevato rischio di eventi avversi quali eventi cardiovascolari/tromboembolici (incluso infarto del miocardio, ictus/TIA, embolia polmonare e trombosi venosa profonda (vedere sezione 4.3 e 5.1), infezioni chirurgiche profonde e complicazioni dei processi riparativi della ferita sternale.

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto parecoxib (N=5.402) in 28 studi clinici controllati con placebo. I dati derivanti dall'esperienza post-marketing sono stati classificati con "frequenza non nota" perché le rispettive frequenze non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili. In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono riportate secondo la terminologia MedDRA e presentate in ordine decrescente di gravità.

| <i>Frequenza delle reazioni avverse del medicinale</i> | | | | |
|--|--|--|---|-----------------|
| <i>Molto comune</i> ($\geq 1/10$) | <i>Comune</i> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) | <i>Non comune</i> (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | <i>Raro</i> (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) | <i>Non nota</i> |
| <i>Infezioni e infestazioni</i> | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | Faringite, osteiti alveolari (alveolite post-estrazione) | Drenaggio anomalo del siero della ferita sternale, infezione della ferita | | |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u> | | | | |
| | Anaemia postoperatoria | Trombocitopenia | | |
| <u>Disturbi del sistema immunitario</u> | | | | |
| | | | Reazioni anafilattoidi | |
| <u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u> | | | | |
| | Ipokaliemia | Iperglicemia, anoressia | | |
| <u>Disturbi psichiatrici</u> | | | | |
| | Agitazione, insonnia | | | |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u> | | | | |
| | Ipoestesia, capogiri | Disturbi cerebrovascolari | | |
| <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u> | | | | |
| | | Dolore all'orecchio | | |
| <u>Patologie cardiache</u> | | | | |
| | | Infarto del miocardio, bradicardia | | Collasso circolatorio, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia |
| <u>Patologie vascolari</u> | | | | |
| | Iperensione, ipotensione | Iperensione (aggravata), ipotensione ortostatica | | |
| <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u> | | | | |
| | Insufficienza respiratoria | Embolia polmonare | | Dispnea |
| <u>Patologie gastrointestinali</u> | | | | |
| Nausea | Dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, flatulenza | Ulcerazione gastroduodenale, disturbo da reflusso gastroesofageo, bocca secca, rumori gastrointestinali anormali | Pancreatite, esofagite, edema della bocca (gonfiore periorale) | |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> | | | | |
| | Prurito, iperidrosi | Ecchimosi, eruzione cutanea, orticaria | | Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa |
| <u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> | | | | |
| | Mal di schiena | Artralgia | | |

| | | | | |
|---|-----------------------------|--|----------------------------|---|
| <u>Patologie renali e urinarie</u> | | | | |
| | Oliguria | | Insufficienza renale acuta | Insufficienza renale |
| <u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> | | | | |
| | Edema periferico | Astenia, dolore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezioni | | Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi e angioedema |
| <u>Esami diagnostici</u> | | | | |
| | Aumento della creatininemia | Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della lattato deidrogenasi, aumento di SGOT, aumento di SGPT, aumento dell'azotemia | | |
| <u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</u> | | | | |
| | | Complicazioni post-procedurali (pelle) | | |

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Durante la fase di commercializzazione epidermolisi necrotica è stata segnalata in associazione all'uso di valdecoxib e non può essere esclusa per parecoxib (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, le seguenti reazioni avverse gravi sono state raramente riportate in associazione ai FANS e non possono essere escluse per Dynastat: broncospasmo ed epatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio da parecoxib sono stati associati a reazioni avverse descritte anche con dosi raccomandate di parecoxib.

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere trattati con un trattamento sintomatico e di supporto. Valdecoxib non viene eliminato tramite emodialisi. La diuresi o l'alcalinizzazione dell'urina possono non essere metodi efficaci dato l'elevato legame di valdecoxib alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antireumatici e antinfiammatori, Coxib, codice ATC: M01AH04

Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib è un inibitore selettivo della cicloossigenasi-2 (COX-2), efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo della dose clinicamente efficace. La cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme dell'enzima cicloossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidi che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della

febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

L'efficacia di Dynastat è stata stabilita nel corso di studi clinici sul dolore nell'ambito di interventi di chirurgia odontoiatrica, ginecologica (isterectomia), ortopedica (inserimento di protesi del ginocchio e d'anca) e di bypass coronarico. La comparsa del primo percettibile effetto analgesico si è manifestata in 7-13 minuti, l'effetto analgesico clinicamente significativo in 23-39 minuti e l'effetto di picco entro le 2 ore successive la somministrazione di Dynastat 40 mg a dosi singole per via endovenosa o intramuscolare. La portata dell'effetto analgesico della dose di 40 mg è risultata comparabile a quella di ketorolac 60 mg somministrato per via intramuscolare o di ketorolac 30 mg somministrato per via endovenosa. Dopo somministrazione singola, la durata dell'effetto analgesico si è dimostrata dipendente dalla dose e dal modello clinico del dolore ed è variata da 6 ore fino a più di 12 ore.

Effetti di risparmio sugli oppiacei

In un studio clinico controllato verso placebo in ortopedia e chirurgia generale, i pazienti (n=1050) hanno ricevuto Dynastat per via parenterale ad una dose iniziale di 40 mg e.v., seguiti da 20 mg due volte al giorno per un minimo di 72 ore, in aggiunta ad un trattamento standard che ha incluso la somministrazione integrativa di oppiacei controllata dal paziente. La riduzione nell'impiego degli oppiacei durante il trattamento con Dynastat nei giorni 2 e 3 è stata di 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28% rispettivamente). Questa riduzione nell'uso degli oppiacei è stata associata a riduzioni significative dei sintomi di distress dovuti al consumo di oppiacei riportati dai pazienti. E' stato osservato un ulteriore sollievo dal dolore rispetto a quando sono usati i soli oppiacei. Ulteriori studi condotti in altri contesti chirurgici hanno fornito osservazioni simili. Non sono disponibili dati che indichino un profilo complessivo migliore in termini di eventi avversi con l'uso di parecoxib rispetto al placebo quando utilizzati in associazione agli oppiacei.

Studi sull'apparato gastrointestinale

In studi di breve durata (7 giorni), l'incidenza di ulcere gastroduodenali o di erosioni osservate endoscopicamente in soggetti sani giovani o anziani (età ≥ 65 anni) dopo somministrazione di Dynastat (5-21 %), sebbene sia risultata superiore a quella riscontrata con placebo (5-12 %), è significativamente più bassa da un punto di vista statistico rispetto all'incidenza osservata con i FANS (66-90 %).

Studi sulla sicurezza postoperatoria a seguito di bypass aorto-coronarico

Nell'ambito di due studi di sicurezza controllati verso placebo in cui i pazienti hanno ricevuto parecoxib per almeno 3 giorni, per poi passare al trattamento con valdecoxib orale per una durata totale di 10-14 giorni, in aggiunta alla segnalazione degli eventi avversi di routine, sono state esaminate categorie di eventi precedentemente specificati e aggiudicati da un comitato di esperti indipendente. Durante il trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto una cura antidolorifica standard.

I pazienti sono stati trattati con bassi dosaggi di acido acetilsalicilico prima della randomizzazione e durante i due studi di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 14 giorni, sono stati valutati i pazienti trattati con parecoxib per via endovenosa 40 mg due volte al giorno per un minimo di 3 giorni, seguito da un trattamento con valdecoxib 40 mg due volte al giorno (parecoxib /valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151). Sono state valutate 9 categorie di eventi precedentemente specificati (eventi cardiovascolari tromboembolici, pericardite, nuova insorgenza o esacerbazione di scompenso cardiaco congestizio, disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore, emorragie maggiori senza interessamento

del tratto gastrointestinale, infezioni, complicanze polmonari di origine non infettiva e decesso). È stata osservata un'incidenza significativamente superiore ($p < 0,05$) di eventi cardiovascolari/tromboembolici (infarto del miocardio, ischemia, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo nel periodo di somministrazione endovenosa (rispettivamente 2,2% e 0,0%) e per l'intera durata dello studio (rispettivamente 4,8% e 1,3%). Le complicazioni di ferite chirurgiche (la maggior parte con interessamento della ferita sternale) sono state osservate con una frequenza maggiore nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib.

Nel secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, sono state valutate quattro categorie di eventi precedentemente specificati (cardiovascolari/tromboembolici; disfunzione renale/insufficienza renale; ulcere/sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore; complicazioni delle ferite sternali). I pazienti sono stati randomizzati entro le 24 ore successive all'intervento di bypass aorto-coronarico come segue: dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale 20 mg ogni 12 ore ($n=544$) per un trattamento complessivo di 10 giorni; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib orale ($n=544$); oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo per via orale ($n=548$). Un'incidenza significativamente superiore ($p=0,033$) di eventi nella categoria cardiovascolari/tromboembolici è stata rilevata nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib (2,0%) rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo (0,5%). Anche il trattamento con placebo/valdecoxib è stato associato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari tromboembolici rispetto al trattamento con placebo, ma questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Tre dei sei eventi cardiovascolari tromboembolici nel gruppo di trattamento placebo/valdecoxib si sono verificati durante il periodo di trattamento con placebo; questi pazienti non hanno ricevuto valdecoxib. Gli eventi precedentemente specificati che si sono verificati con la massima incidenza in tutti e tre i gruppi di trattamento hanno riguardato la categoria delle complicazioni della ferita chirurgica, incluse le infezioni chirurgiche profonde e i processi riparativi della ferita sternale.

Non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti attivi ed il placebo per nessuna delle altre categorie di eventi precedentemente specificati (disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore o complicazioni della ferita sternale).

Studi di sicurezza in chirurgia generale

In un ampio studio ($n=1.050$) di chirurgia ortopedica/generale maggiore, i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale (20 mg ogni 12 ore) ($n=525$) per un trattamento complessivo di 10 giorni, oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo orale ($n=525$). In questi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per parecoxib /valdecoxib rispetto al trattamento con placebo non è stata riscontrata una differenza significativa nel profilo di sicurezza generale, incluse le quattro categorie di eventi precedentemente specificati e sopra descritte per il secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico.

Studi sulle piastrine

Nel corso di una serie di studi clinici di piccole dimensioni, a dosi multiple condotti in soggetti sani giovani e anziani, la somministrazione di Dynastat 20 mg o 40 mg due volte al giorno, non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica o sul sanguinamento rispetto a placebo. In soggetti giovani la somministrazione di Dynastat 40 mg due volte al giorno non ha determinato un effetto clinicamente significativo sull'inibizione della funzionalità piastrinica mediata dall'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, parecoxib viene rapidamente convertito a valdecoxib, la porzione farmacologicamente attiva, mediante idrolisi enzimatica nel fegato.

Assorbimento

L'esposizione di valdecoxib dopo somministrazione di dosi singole di Dynastat, determinata sia in base all'area sotto la curva concentrazione plasmatica verso tempo (AUC) che al picco di concentrazione plasmatica (C_{max}), è approssimativamente lineare nell'intervallo delle dosi cliniche. I valori di AUC e di C_{max} dopo somministrazione di dosi due volte al giorno sono risultati lineari fino a 50 mg per via endovenosa e 20 mg per via intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib allo *steady state* sono state raggiunte entro 4 giorni in regime di doppia somministrazione giornaliera.

La massima concentrazione plasmatica di valdecoxib è stata raggiunta in circa 30 minuti e in 1 ora circa rispettivamente dopo la somministrazione di dosi singole per via endovenosa e intramuscolare di parecoxib 20 mg. L'esposizione a valdecoxib dopo somministrazioni per via endovenosa e intramuscolare è risultata simile in termini di AUC e C_{max} . L'esposizione a parecoxib è risultata simile in termini di AUC dopo somministrazione sia per via endovenosa sia per via intramuscolare. Il valore di C_{max} medio di parecoxib successivamente a somministrazione per via intramuscolare è risultato inferiore rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo, fattore attribuibile ad un assorbimento extravascolare rallentato dopo somministrazione per via intramuscolare. Queste riduzioni non sono da considerarsi di rilievo clinico dal momento che il valore di C_{max} di valdecoxib è comparabile in seguito a somministrazione per via intramuscolare e endovenosa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa è di circa 55 litri. Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98% nell'intervallo di concentrazione ottenuto con i più alti dosaggi raccomandati, ovvero 80 mg/die. Valdecoxib, ma non parecoxib, è ampiamente ripartito negli eritrociti.

Biotrasformazione

In vivo parecoxib viene rapidamente convertito quasi completamente a valdecoxib ed acido propionico con un'emivita plasmatica di circa 22 minuti. L'eliminazione di valdecoxib è da ascrivere ad un intenso metabolismo epatico che coinvolge molteplici vie metaboliche tra le quali quella del citocromo P 450 (CYP) isoenzimi 3A4 e 2C9 e la glucuronizzazione della porzione sulfonamidica (20 % circa). Nel plasma umano è stato identificato un metabolita idrossilato di valdecoxib (attraverso la via citocromiale) che è attivo quale inibitore della COX-2. Questo metabolita rappresenta circa il 10 % della concentrazione di valdecoxib; a causa della bassa concentrazione di questo metabolita non si ritiene che questo possa avere un effetto clinicamente significativo successivamente alla somministrazione di dosi terapeutiche di parecoxib.

Eliminazione

Valdecoxib è eliminato mediante metabolismo epatico e meno del 5 % di valdecoxib si ritrova nelle urine in forma immodificata. Nessuna traccia di parecoxib è stata ritrovata immodificata nelle urine mentre nelle feci sono state riscontrate solo tracce. Circa il 70% della dose è escreto nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. La clearance plasmatica (CLp) di valdecoxib è di circa 6 litri/ora. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di parecoxib è pari a circa 8 ore.

Anziani

Dynastat è stato somministrato nel corso di studi farmacocinetici e clinici a 335 soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 96 anni). In soggetti anziani sani, la clearance apparente di valdecoxib assunto per via orale è risultata ridotta dimostrando un'esposizione plasmatica di valdecoxib superiore di circa il 40 % rispetto a soggetti giovani sani.

L'esposizione plasmatica di valdecoxib allo *steady state* aggiustata sulla base del peso corporeo è risultata più elevata di circa il 16 % nelle donne anziane rispetto a quanto osservato nei soggetti anziani di sesso maschile (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado ai quali è stato somministrato Dynastat 20 mg per via endovenosa, parecoxib è stato rapidamente rimosso dal plasma. Poiché l'eliminazione di

valdecoxib non avviene principalmente a livello renale, non è stata riscontrata alcuna variazione nella clearance di valdecoxib neppure in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o in soggetti dializzati (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità epatica

Una moderata alterazione della funzionalità epatica non ha provocato una ridotta velocità o efficienza dei meccanismi di conversione di parecoxib a valdecoxib. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare il trattamento alla metà del dosaggio di Dynastat usualmente raccomandato e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg, dal momento che in questa categoria di pazienti le concentrazioni di valdecoxib sono risultate più che raddoppiate (130 %). I pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica non sono stati studiati e pertanto non è raccomandato l'uso di Dynastat nei pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* o tossicità a dosi ripetute a 2 volte la massima esposizione nell'uomo a parecoxib. Tuttavia in studi di tossicità a dosi ripetute nel cane e nel ratto, l'esposizione sistemica a valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) è risultata di circa 0,8 volte maggiore dell'esposizione sistemica nell'anziano alla massima dose terapeutica raccomandata di 80 mg al giorno. Dosi più elevate sono state associate con un aggravarsi e una più lenta guarigione delle infezioni della pelle, un effetto associato probabilmente con l'inibizione della COX-2.

In studi di tossicità riproduttiva, l'incidenza della perdita del prodotto del concepimento nella fase seguente l'impianto, del riassorbimento e del ritardo di crescita fetale si sono manifestate a dosaggi che non hanno dato luogo a tossicità per la madre nel corso di studi condotti sul coniglio. Parecoxib non ha alterato la fertilità di ratti di sesso maschile o femminile.

Gli effetti di parecoxib non sono stati valutati nell'ultimo periodo di gravidanza o nel periodo prenatale e postnatale.

Successivamente alla somministrazione di dosi singole di parecoxib per via endovenosa a ratti in allattamento sono state riscontrate nel latte concentrazioni di parecoxib, valdecoxib e di un metabolita attivo di valdecoxib simili a quelle del plasma materno.

Il potenziale cancerogeno di parecoxib non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Fosfato disodico anidro.

Acido fosforico e/o sodio idrossido (per aggiustare il pH).

Solvente

Sodio cloruro

Acido cloridrico o sodio idrossido (per aggiustare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale **non** deve essere miscelato con prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dynastat e gli oppioidi non devono essere somministrati insieme nella stessa siringa.

L'impiego per la ricostituzione di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/ml (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili provoca la precipitazione di parecoxib dalla soluzione e perciò **non** è raccomandato.

L'impiego di acqua per preparazioni iniettabili **non** è raccomandato in quanto la soluzione derivante non risulta isotonica.

Dynastat non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione utilizzata per somministrare altri medicinali. La linea di infusione deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile (vedere paragrafo 6.6.).

L'iniezione in linea e.v. che somministra glucosio 50 mg/ml (5 %) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per impiego endovenoso non elencati nel paragrafo 6.6 non è raccomandata in quanto può provocare precipitazione del prodotto in soluzione.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto non ricostituito è 3 anni.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata, è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi, 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia, a causa dell'importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effettuata in condizioni asettiche validate e controllate. Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione prima della ricostituzione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di parecoxib sodico

Flaconcini di vetro neutro incolore di tipo I (5 ml) con tappo in gomma butilica, sigillati con sovracapsula rimovibile di color porpora in polipropilene montata su di una ghiera di alluminio.

Fiale solventi

Fiala da 2 ml: vetro neutro incolore, Tipo I.

Dynastat è disponibile come flaconcino sterile monouso confezionato con fiala da 2 ml riempita con un volume di 2 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) (si vedano di seguito le diverse confezioni e configurazioni).

Confezioni

Confezione da 1 + 1: contiene 1 flaconcino di polvere e 1 fiala con solvente

Confezione da 3 + 3: contiene 3 flaconcini di polvere e 3 fiale con solvente

Confezione da 5 + 5: contiene 5 flaconcini di polvere e 5 fiale con solvente

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dynastat deve essere ricostituito prima dell'uso. Dynastat non contiene conservanti. E' necessario avvalersi di tecniche asettiche per la preparazione del prodotto.

Solventi per la ricostituzione

Ricostituire Dynastat 40 mg con 2 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Gli **unici** altri solventi idonei per la ricostituzione sono:

- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

Procedura per la ricostituzione

Usare una tecnica asettica per ricostituire parecoxib (come parecoxib) liofilizzato. Togliere la sovracapsula rimovibile di color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 ml di un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino da 40 mg. Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo. L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica.

Una volta ricostituito, il liquido deve apparire come una soluzione trasparente. Dynastat deve essere sottoposto a controllo visivo delle sostanze particellari e dello scolorimento prima della somministrazione. La soluzione non deve essere utilizzata qualora si presenti scolorata o torbida o qualora si riscontri la presenza di residui di sostanze particellari. Dynastat deve essere somministrato entro 24 ore dalla ricostituzione (vedere paragrafo 6.3) o altrimenti dovrà essere eliminato.

Il prodotto ricostituito è isotonico.

Compatibilità della soluzione endovenosa

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) per infusione;
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45 %) e di glucosio 50 mg/ml (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

oppure

- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

Impiego unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/006-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2002

Data del rinnovo più recente: 24 gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).