

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parecoxib Noridem 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg (sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg).

După reconstituire cu 2 ml de solvent, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon.

După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Parecoxib Noridem conține sodiu aproximativ 0,46 mmol per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicat pentru tratamentul pe termen scurt în durerea postoperatorie la adulți.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv de ciclooxigenază-2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a tuturor riscurilor pacientului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 40 mg în administrare intravenoasă (i.v.) sau intramusculară (i.m.), urmată de 20 mg sau 40 mg la interval de 6 până la 12 ore după cum este necesar, fără a depăși doza de 80 mg/zi.

Deoarece riscul cardiovascular al inhibitorilor specifici ai COX-2 poate crește cu doza și durata de expunere, trebuie utilizată doza zilnică minimă eficientă pe perioada cea mai scurtă posibil. Există o experiență clinică limitată în tratamentul cu parecoxib administrat mai mult de 3 zile (vezi pct. 5.1).

Utilizarea în asociere cu analgezice opioide

Analgezicele opioide pot fi utilizate în asociere cu parecoxib, în dozele descrise în paragraful de mai sus. În toate evaluările clinice, parecoxib a fost administrat la un interval de timp fix, în timp ce opioidele au fost administrate la nevoie.

Pacienții vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Cu toate acestea, la pacienții vârstnici cu greutate mai mică de 50 kg, tratamentul trebuie început cu jumătate din doza uzuală recomandată de Parecoxib Noridem și reducerea dozei maxime la 40 mg/zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10), de aceea utilizarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2). În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), tratamentul cu Parecoxib Noridem trebuie început cu prudență, cu jumătate din doza recomandată uzual, iar doza maximă trebuie scăzută la 40 mg pe zi.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau pacienții cu predispoziție pentru retenție de fluide, parecoxib trebuie inițiat cu doza minimă recomandată (20 mg), iar funcția renală a pacientului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea parecoxib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. Prin urmare, parecoxib nu este recomandat la acești pacienți.

Mod de administrare

Injectarea unui bolus intravenos poate fi făcută rapid și direct într-o venă sau într-o linie de perfuzie intravenoasă deja montată. Injectarea intramusculară trebuie făcută lent și profund în masa musculară. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Atunci când Parecoxib Noridem este amestecat în soluție cu alte medicamente, poate precipita și de aceea Parecoxib Noridem nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în timpul reconstituirii sau injectării. La acei pacienți la care trebuie folosită aceeași linie de perfuzie intravenoasă pentru administrarea unui alt medicament, linia de perfuzie trebuie spălată adecvat înainte și după perfuzia cu Parecoxib Noridem, cu o soluție cu compatibilitate cunoscută.

După reconstituire cu solvenții adecvați, Parecoxib Noridem poate fi injectat **numai** intravenos sau intramuscular, sau printr-o linie de perfuzie intravenoasă cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat

Injectarea printr-o linie de perfuzie intravenoasă, pentru administrare de soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat, sau a altor soluții intravenoase care nu au fost menționate mai sus, **nu** este recomandată deoarece această manevră poate cauza precipitarea soluției.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de reacții alergice grave la orice tip de medicament, în special reacții cutanate precum sindromul Stevens-Johnson, reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), necroliza epidermică toxică, eritemul polimorf sau pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide (vezi punctele 4.4 și 4.8).

Ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI).

Pacienți cu istoric de bronhospasm, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori de COX-2.

Al treilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Insuficiență hepatică severă (albumină serică < 25 g/l sau scor Child-Pugh $\geq$ 10).

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-IV calsificarea NYHA).

Tratamentul durerii postoperatorii după bypass coronarian (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cardiopatie ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară confirmate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Parecoxibul a fost studiat în tratamentul chirurgical dentar, ortopedic, ginecologic (mai ales histerectomie) și by-pass coronarian. Experiența în alte tipuri de intervenții chirurgicale, cum sunt cele gastro-intestinale sau urologice, este limitată (vezi pct. 5.1).

Alte moduri de administrare în afară de i.v. sau i.m. (de exemplu intraarticular, intratecal) nu au fost studiate și nu trebuie utilizate.

Din cauza posibilului risc de creștere a reacțiilor adverse la doze mai mari de parecoxib, alți inhibitori de COX-2 și AINS, în cazul creșterii dozei de parecoxib pacienții trebuie supravegheați, iar dacă nu se constată creșterea eficacității, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice (vezi pct. 4.2). Experiența clinică în cazul tratamentului cu parecoxib administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată (vezi pct. 5.1).

Dacă în timpul tratamentului disfuncția oricăruia dintre organele și sistemele descrise mai jos se agravează, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar.

Afecțiuni cardiovasculare

Inhibitorii COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice în cazul administrării prelungite. Nu a fost determinată dimensiunea exactă a riscului asociat cu administrarea unei doze unice, nici durata exactă a tratamentului asociată cu riscul crescut. Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu parecoxib numai după o evaluare medicală atentă (vezi pct. 5.1).

Dacă la acești pacienți apar dovezi clinice de agravare a simptomelor clinice specifice, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar. Parecoxibul nu a fost studiat în alte intervenții de revascularizare cardiovasculară decât bypass al arterelor coronare cu grefon (BACG). Studii în cadrul altor tipuri de intervenții chirurgicale decât bypass-ul coronarian au inclus doar pacienți cu stadiu fizic de clasă I-III conform clasificării Societății Americane de Anestezie (American Society of Anaesthesiology, ASA).

Acid acetilsalicilic și alte AINS

Inhibitorii de COX-2 nu pot substitui acidul acetilsalicilic în profilaxia bolilor cardiovasculare tromboembolice, deoarece nu au proprietăți antiplachetare. De aceea, tratamentul antiplachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1). Asocierea Parecoxib Noridem cu warfarină sau alte anticoagulante orale se va face cu prudență (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de parecoxib și AINS altele decât acidul acetilsalicilic trebuie evitată.

Tratamentul cu Parecoxib Noridem poate masca febra și alte semne ale inflamației (vezi pct. 5.1). În cazuri izolate, în asociere cu utilizarea AINS și în studiile non-clinice cu parecoxib, a fost observată agravarea infecțiilor țesuturilor moi (vezi pct. 5.3). Este necesară prudență la pacienții chirurgicali care primesc parecoxib, cu monitorizare pentru a depista eventuala apariție a semnelor de infecție la locul

inciziei.

Afectiuni gastro-intestinale

La pacienți tratați cu parecoxib, au fost constatate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (perforații, ulcere sau hemoragii [PUH]), uneori letale. Se recomandă prudență în cazul tratării pacienților cu risc de complicații gastro-intestinale la tratamentul cu AINS; vârstnici sau pacienți cu istoric de afectare gastro-intestinală cum sunt ulcerările și hemoragiile GI sau pacienți tratați concomitent cu acid acetilsalicilic. Clasa de AINS se asociază, de asemenea, cu complicații GI crescute la administrarea concomitentă de glucocorticosteroizi, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, alte medicamente antiplachetare, alte AINS sau pacienți care consumă alcool. În cazul tratamentului cu parecoxib concomitent cu acidul acetilsalicilic (chiar și la doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale).

Reacții cutanate

În cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu parecoxib au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv eritem multiform, dermatită exfoliativă și sindrom Stevens-Johnson (unele letale). În plus, cazuri letale de necroliză epidermică toxică, au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) și nu pot fi excluse în cazul parecoxibului (vezi pct. 4.8). Unele AINS și unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de erupții fixe generalizate buloase induse de medicament (EFGBIM). Sindromul DRESS poate apărea la expunerea la parecoxib pe baza altor reacții cutanate grave raportate cu expunerea la celecoxib și valdecoxib. Riscul acestor reacții pare mai mare la începutul tratamentului, debutul reacției fiind, în majoritatea situațiilor, în prima lună de tratament. Medicul trebuie să monitorizeze în mod adecvat orice reacției cutanată gravă în timpul tratamentului, de exemplu prin consultații suplimentare ale pacientului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului orice reacție cutanată.

Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoaselor, sau a altor semne de hipersensibilitate. Se cunosc reacții cutanate grave la tratamentul cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de COX-2, ca și în cazul altor medicamente. Totuși, rata evenimentelor cutanate grave raportate pare mai mare în cazul valdecoxibului (metabolitul activ al parecoxibului) față de alți inhibitori selectivi de COX-2. Pacienții cu istoric de alergii la sulfonamide în trecut prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.3). Pacienții fără istoric de alergii la sulfonamide pot prezenta, de asemenea, un risc de apariție a reacțiilor cutanate grave.

Hipersensibilitate

Experiența după punerea pe piață a valdecoxibului și parecoxibului a cuprins rapoarte de reacții de hipersensibilitate (reacții anafilactice și edem angioneurotic) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste reacții au fost înregistrate la pacienții cu istoric de reacții de tip alergic la sulfonamide (vezi pct. 4.3).

Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt de la prima manifestare de hipersensibilitate.

În cadrul experienței după punerea pe piață a parecoxib, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă la scurt timp de la administrarea parecoxib. Unele dintre aceste cazuri au apărut fără alte simptome de anafilaxie. Medicul trebuie să fie pregătit să trateze hipotensiunea arterială severă.

Retenție lichidiană, edeme, afecțiuni renale

Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, și în cazul pacienților tratați cu parecoxib s-au observat retenție lichidiană și edeme. Prin urmare, parecoxibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție cardiacă compromisă, cu edeme pre-existente sau alte afecțiuni care predispun la sau sunt agravate de retenția lichidiană, incluzând pacienții care urmează un tratament cu diuretice sau pacienții care prezintă risc de hipovolemie. Dacă există dovezi clinice de agravare a stării acestor pacienți, trebuie luate măsuri corespunzătoare inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib. În cadrul supravegherii după punerea pe piață a parecoxibului au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8). Parecoxib Noridem trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2) sau cu hipertensiune arterială sau la pacienții cu funcție cardiacă sau hepatică alterată sau alte afecțiuni care predispun la retenție lichidiană, deoarece inhibarea sintezei de prostaglandine poate duce la afectarea funcției renale și la retenție lichidiană în organism.

La pacienții deshidratați, inițierea tratamentului cu Parecoxib Noridem trebuie făcută cu prudență. În

acest caz, înainte de inițierea tratamentului cu Parecoxib Noridem, este recomandată rehidratarea pacienților.

Hipertensiune arterială

Similar tuturor AINS, parecoxib poate duce la debutul unei hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, contribuind astfel la creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Parecoxib trebuie utilizat cu precauție la pacienții hipertensivi. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu parecoxib și pe parcursul tratamentului. Dacă tensiunea arterială crește în mod semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Insuficiență hepatică

Parecoxib Noridem trebuie folosit cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) (vezi pct. 4.2).

Utilizarea în asociere cu anticoagulante orale

Utilizarea concomitentă a AINS cu anticoagulante orale crește riscul de sângerare. Anticoagulantele orale includ warfarina/cele de tip cumarinic și anticoagulantele orale inovatoare (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban) (vezi pct. 4.5).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

La pacienții cărora li se administrează warfarină sau alte anticoagulante orale se va monitoriza tratamentul anticoagulant, în special în primele zile de la inițierea terapiei cu Parecoxib Noridem, deoarece acești pacienți au risc crescut de complicații hemoragice. Prin urmare la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul INR de protrombină trebuie monitorizat cu atenție, mai ales în primele zile de la inițierea tratamentului cu sau după modificarea dozei de parecoxib (vezi pct. 4.4).

Parecoxib nu are efect asupra inhibării agregării plachetare mediată de acidul acetilsalicilic sau a timpului de sângerare. Studiile clinice au arătat că parecoxib poate fi administrat în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg). În studiile depuse, similar altor AINS, a fost observat un risc crescut de ulceratii gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale la administrarea în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic comparativ cu utilizarea parecoxibului în monoterapie (vezi pct. 5.1).

Administrarea parecoxib în asociere cu heparină nu a modificat proprietățile farmacodinamice ale heparinei (timpul de tromboplastină parțial activată), comparativ cu administrarea heparinei în monoterapie.

Inhibarea prostaglandinelor prin AINS, inclusiv cu inhibitorii de COX-2, poate scădea efectul inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA), antagoniștilor angiotensinei II, betablocantelor și diureticelor. Această interacțiune trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se administrează parecoxib concomitent cu inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, betablocante și diuretice.

La pacienții vârstnici, cu depleție volemică (inclusiv la cei în tratament cu diuretice) sau funcție renală afectată, administrarea concomitentă de AINS, care includ inhibitorii selectivi de COX-2, inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II poate determina afectarea suplimentară a funcției renale, posibil cu apariția insuficienței renale acute. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie evaluată necesitatea monitorizării funcției renale la începutul tratamentului asociat și periodic după aceea.

S-a sugerat că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporină sau tacrolimus crește efectul nefrototoxic al acestora din urmă, din cauza efectelor AINS asupra prostaglandinelor renale. Dacă se administrează parecoxib concomitent cu unul din aceste medicamente, funcția renală trebuie monitorizată.

Parecoxib Noridem poate fi administrat concomitent cu analgezice opioide. În studiile clinice, administrarea concomitentă de parecoxib a dus la scăderea semnificativă a dozelor zilnice de opioide administrate la nevoie.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii parecoxibului (sau metabolitului său activ valdecoxibul)

Parecoxibul este hidrolizat rapid la metabolitul său activ valdecoxib. Studiile efectuate la om au arătat că metabolizarea valdecoxibului este mediată în special de către izoenzimele CYP3A4 și 2C9.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 62%, respectiv 19%) în condițiile administrării Parecoxib Noridem în asociere cu fluconazol (care inhibă în special CYP2C9), indicând faptul că doza de parecoxib trebuie redusă la pacienții care primesc tratament cu fluconazol.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 38%, respectiv 24%) în condițiile administrării în asociere cu ketoconazol (care inhibă CYP3A4), totuși, în general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care primesc ketoconazol.

Nu a fost studiat efectul produs de inducția enzimatică. Metabolizarea valdecoxibului poate fi crescută prin administrarea concomitentă de inductori enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina sau dexametazona.

Efectul parecoxibului (sau al metabolitului său activ, valdecoxibul) asupra farmacocineticii altor medicamente

Tratamentul cu valdecoxib (40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a dus la triplarea concentrațiilor plasmatice de dextrometorfan (substrat al CYP2D6). De aceea, administrarea Parecoxib Noridem în asociere cu alte medicamente metabolizate predominant prin CYP2D6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu: flecainidă, propafenonă, metoprolol) trebuie făcută cu prudență.

Expunerea plasmatică la omeprazol (substrat al CYP2C19), administrat în doză de 40 mg o dată pe zi, a crescut cu 46% după administrarea de valdecoxib 40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, în timp ce expunerea plasmatică la valdecoxib nu a fost modificată. Aceste rezultate arată că, deși valdecoxibul nu este metabolizat de CYP2C19, poate fi un inhibitor al acestei izoenzime. De aceea, administrarea Parecoxib Noridem în asociere cu alte medicamente care reprezintă un substrat pentru CYP2C19 (de exemplu: fenitoină, diazepam sau imipramină) trebuie făcută cu prudență.

În două studii de interacțiune farmacocinetică la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat o doză stabilă de metotrexat o dată pe săptămână (5-20 mg/săptămână, ca doză orală sau intramusculară unică), valdecoxib oral (10 mg de două ori pe zi sau 40 mg de două ori pe zi) a avut un efect mic sau niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de metotrexat în stare de echilibru. Totuși, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de metotrexat cu AINS, întrucât administrarea AINS poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice de metotrexat. Trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată a efectelor toxice specifice metotrexatului la administrarea concomitentă de parecoxib și metotrexat.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și litiu duce la scăderea semnificativă a clearance-ului plasmatic (cu 25%) și renal (cu 30%) ale litiului, expunerea plasmatică la litiu fiind cu 34% mai mare decât după administrarea litiului în monoterapie. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată atent la pacienții cărora li se administrează litiu, la începutul și în momentul modificării tratamentului cu parecoxib.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și glibenclamidă (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (expunerea) sau farmacodinamia glibenclamidei (valorile glicemiei și insulinei).

Anestezicele injectabile

Administrarea concomitentă de parecoxib intravenos (i.v.) în doză de 40 mg și propofol (substrat al CYP2C9) sau midazolam (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (metabolizarea și expunerea) sau farmacodinamia (efectele observate pe EEG, testele psihomotorii și trezirea după anestezie) propofolului i.v. sau midazolamului i.v. În plus, administrarea concomitentă de valdecoxib nu a avut efecte semnificative clinic asupra metabolizării hepatice sau intestinale mediate de CYP3A4, a midazolamului administrat oral.

Administrarea de parecoxib i.v. în doză de 40 mg nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii fentanilului i.v. sau alfentanilului i.v. (substraturi ale CYP3A4).

Anestezicele inhalatorii

Nu s-au realizat studii specifice de interacțiune. În studiile clinice chirurgicale cu parecoxib administrat preoperator, nu au fost observată nicio dovadă de interacțiune farmacodinamică la pacienții care au primit parecoxib și anestezic inhalator precum oxid nitric și izofluran (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații adecvate privind utilizarea parecoxibului la femeile gravide sau în timpul nașterii.

Cu toate acestea, inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod negativ sarcina. Datele din studii epidemiologice indică un risc crescut de avort spontan după utilizarea de inhibitori de sinteză ai prostaglandinei la începutul sarcinii. La animale, administrarea de inhibitori de sinteză ai prostaglandinei, care include parecoxibul, s-a demonstrat ca duce la creșterea pierderilor pre- și post-implantare și letalității embrio-fetale (vezi pct. 5.1 și 5.3). Începând din a 20-a săptămână de sarcină utilizarea Parecoxib Noridem poate cauza oligohidramnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, s-a raportat îngustarea canalului arterial după tratament în al doilea trimestru dintre care majoritatea s-au remis la oprirea tratamentului. Prin urmare, în primul și al doilea trimestru de sarcină, Parecoxib Noridem nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Parecoxib Noridem este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai scăzută și durata tratamentului cât mai scurtă posibil. Trebuie luată în considerare monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricție a ductului arterial după expunerea la Parecoxib Noridem timp de câteva zile începând din săptămâna a 20-a de sarcină.

Administrarea Parecoxib Noridem trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție /închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant plachetar care poate apărea chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care duce la întârzierea nașterii sau prelungirea travaliului.

Prin urmare, Parecoxib Noridem este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Administrarea parecoxib în doză unică la femeile care alăptează, după o naștere prin cezariană, a

determinat trecerea unei cantități relativ mici de parecoxib și a metabolitului său activ, valdecoxib, în laptele matern, și a rezultat o doză relativ mică la sugar (aproximativ 1% din doza maternă ajustată în funcție de greutate). Parecoxib Noridem nu trebuie administrat femeilor care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Administrarea Parecoxib Noridem, și a altor medicamente care inhibă ciclooxygenaza/sinteza de prostaglandine nu este recomandată acelor femei care încearcă să rămână gravide (vezi pct. 4.3, 5.1 și 5.3). În funcție de mecanismul de acțiune, administrarea AINS poate întârzia sau împiedica ruperea foliculilor ovarieni, asociată la unele femei cu infertilitate reversibilă. În cazul femeilor care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt supuse unor investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu AINS, care include Parecoxib Noridem.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeală, vertij sau somnolență după administrarea Parecoxib Noridem trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă pentru parecoxib este greața. Cele mai grave reacții apar mai puțin frecvent până la rar și includ evenimente cardiovasculare precum infarct miocardic și hipotensiune arterială severă, precum și reacții de hipersensibilitate precum anafilaxie, angioedem și reacții cutanate severe. După intervenția de bypass coronarian, pacienții cărora li s-a administrat parecoxib pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse precum: evenimente cardiovasculare/tromboembolice (incluzând infarct miocardic, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor, embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, vezi pct. 4.3 și 5.1), infecții chirurgicale profunde și complicații în vindecarea plăgii sternale.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib (N=5402) în cadrul a 28 de studii clinice controlate cu placebo. Reacțiile adverse raportate în cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a medicamentului au fost încadrate la categoria “frecvență necunoscută” deoarece frecvența acestora nu poate fi estimată din datele disponibile. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile sunt listate utilizând terminologia MedDRA și sunt aranjate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Frecvența reacțiilor adverse la medicament				
	<i>Foarte frecvente (≥ 1/10)</i>	<i>Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)</i>	<i>Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)</i>	<i>Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)</i>	<i>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
<i>Infecții și infestări</i>		Faringită, osteită alveolară	Secreție seroasă anormală a plăgii sternale, infecții ale plăgii		
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Anemie postoperatorie	Trombocitopenie		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				Reacție anafilactoidă	

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Hipokaliemie	Hiperglicemie, anorexie		
<i>Tulburări psihice</i>		Agitație, insomnie			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Hipoestezie, amețeală	Afectare cerebro-vasculară		
<i>Tulburări acustice și</i>			Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>			Infarct miocardic, bradicardie		Șoc hipotensiv, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială (agravată), hipotensiune arterială ortostatică		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Insuficiență respiratorie	Embolie pulmonară		Dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Greață	Dureri abdominale, vărsături, constipație, dispepsie, flatulență	Ulcer gastro-duodenal, boală de reflux gastro-esofagian, xerostomie, zgomete gastro-intestinale anormale	Pancreatită, esofagită, edem bucal (edem perioral)	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit, hiperhidroză	Echimoză, erupție cutanată, urticarie		Sindrom Stevens – Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Durere lombară	Artralgie		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Oligurie		Insuficiență renală acută	Insuficiență renală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Edeme periferice	Astenie, durere la nivelul locului injectării, reacție la nivelul locului injectării		Reacții de hipersensibilitate, include anafilaxie și angioedem

<i>Investigații diagnostice</i>		Creșterea creatininei serice	Creșterea CPK serice, creșterea LDH serice, creșterea AST, creșterea ALT, creșterea ureei serice		
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>			Complicații postoperatorii (cutanate)		

Descrierea anumitor reacții adverse

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a fost raportată necroliză epidermică toxică la utilizarea valdecoxib și aceasta nu poate fi exclusă în cazul parecoxib (vezi pct. 4.4). De asemenea, următoarele reacții adverse rare, grave au fost raportate în timpul utilizării AINS și nu pot fi excluse pentru parecoxib: bronhospasm și hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Cazurile raportate de supradozaj cu parecoxib au fost asociate cu reacții adverse care au fost de asemenea descrise în cazul dozelor recomandate de parecoxib.

În caz de supradozaj acut, pacienții trebuie să primească tratament simptomatic și de susținere. Nu există niciun antidot specific. Parecoxib este un precursor al valdecoxib. Valdecoxib nu este eliminat din sânge prin hemodializă. Stimularea diurezei sau alcalinizarea urinei nu sunt eficiente din cauza legării crescute a valdecoxib de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, coxibi, codul ATC: M01AH04.

Parecoxibul este un promedicament al valdecoxib. În intervalul de doze utilizate în practica clinică, valdecoxibul este un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei COX-2. Ciclooxigenaza este responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Au fost identificate două izoforme: COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma indusă de stimuli pro-inflamatori și a fost definită ca principala enzimă responsabilă de sinteza mediatorilor prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și constricție a ductului arterial, în reglarea funcției renale și funcțiilor sistemului nervos central (aparitia febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). Poate avea de asemenea un rol în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost găsită în țesuturile din jurul ulcerului gastric la bărbați, dar implicarea sa în vindecarea ulcerului nu a fost stabilită.

Diferența dintre unele AINS inhibitoare ale COX-1 și inhibitorii selectivi ai COX-2 în ceea ce privește acțiunea antiplachetară poate fi clinic semnificativă la pacienții cu risc de reacții tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 inhibă formarea prostaciclinei periferice (și, de aceea, posibil și a

prostaciclina endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar. Încă nu a fost stabilită importanța clinică a acestor observații.

Parecoxibul a fost utilizat pentru o varietate de intervenții chirurgicale majore și minore. Eficacitatea parecoxibului a fost dovedită în cadrul unor studii efectuate la pacienți care au prezentat dureri după intervenții chirurgicale stomatologice, ginecologice (histerectomie), ortopedice (protezarea genunchiului și soldului) și după bypass coronarian. Primul efect analgezic a fost perceput la 7-13 minute, efectul analgezic semnificativ clinic putând fi evidențiat după 23-29 minute; iar efectul maxim a apărut în primele 2 ore de la administrarea i.v. sau i.m. a unei doze unice de 40 mg parecoxib. Intensitatea efectului analgezic al dozei de 40 mg a fost comparabilă cu cea a dozei de 60 mg ketorolac i.m. sau 30 mg ketorolac i.v. După o doză unică, durata analgeziei a fost dependentă de doză și de modelul clinic de durere și a fost cuprinsă între 6 și peste 12 ore.

Utilizarea parecoxib mai mult de 3 zile

Majoritatea studiilor au fost concepute pentru dozarea parecoxib până la 3 zile. Datele din 3 studii randomizate controlate cu placebo, acolo unde protocoalele au permis tratamentul cu parecoxib pentru mai mult de 3 zile, au fost cumulate și analizate. În analiza cumulată a 676 de pacienți, la 318 s-a administrat placebo și la 358 s-a administrat parecoxib. Dintre pacienții tratați cu parecoxib, la 317 pacienți s-a administrat parecoxib timp de până la 4 zile, la 32 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai 8 pacienți au fost tratați timp de până la 6 zile și 1 pacient timp de 7 sau mai multe zile. Dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, la 270 de pacienți s-a administrat placebo timp de până la 4 zile, la 43 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai la 3 pacienți le-a fost administrat timp de până la 6 zile și la 2 pacienți timp de 7 sau mai multe zile. Ambele grupuri au avut caracteristici demografice similare. Durata medie (DS) a tratamentului a fost de 4,1 (0,4) zile pentru parecoxib și 4,2 (0,5) zile pentru placebo, intervalul a fost de 4-7 zile pentru parecoxib și 4-9 zile pentru placebo. Apariția evenimentelor adverse la pacienții cărora li s-a administrat parecoxib pentru 4-7 zile (durata medie 4 zile) a fost scăzută după ziua 3 de tratament și similară cu placebo.

Efecte de scădere a consumului de opioide

Într-un studiu de chirurgie generală și ortopedică (n = 1050) controlat cu placebo, pacienții cărora li s-a administrat parecoxib, prin inițiere cu o doză parenterală de 40 mg i.v., urmată de 20 mg de două ori pe zi, într-o perioadă de timp de minim 72 de ore, în plus la schema de tratament standard care includea suplimentare de opioide controlată de către pacient. Reducerea utilizării de opioide prin tratamentul cu parecoxib în zilele 2 și 3 a fost de 7,2 mg și 2,8 mg (37%, respectiv 28%). Această reducere a utilizării de opioide a fost însoțită de reduceri semnificative ale simptomelor asociate opioidelor raportate de pacient. A fost dovedită o reducere a senzației de durere, comparativ cu utilizarea de opioide în monoterapie. Același observații s-au făcut din studii suplimentare în alte arii chirurgicale. Nu există date care să indice o scădere generală a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea de parecoxib atunci când este folosit în asociere cu opioidele, comparativ cu placebo.

Studii pentru evidențierea efectelor gastro-intestinale

În studiile pe termen scurt (7 zile) s-a constatat că, deși incidența ulcerelor sau eroziunilor gastro-duodenale evidențiate endoscopic la subiecți sănătoși, tineri și vârstnici (≥ 65 ani) cărora li s-a administrat parecoxib (5-21%) a fost mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (5-12%), aceasta a rămas semnificativ mai mică decât incidența observată în condițiile tratamentului cu AINS (66-90%).

Studii privind siguranța post operatorie în bypass-ul coronarian

În plus față de raportarea de rutină a evenimentelor adverse, au fost analizate categorii de evenimente prestabilite de către un comitet independent de experți, din două studii de siguranță controlate cu placebo la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib timp de cel puțin 3 zile urmat de transfer la tratamentul oral cu valdecoxib pentru o perioadă totală de 10-14 zile.

Toți pacienții au beneficiat de măsurile standard de analgezie în cursul tratamentului.

Pacienților li s-au administrat doze mici de acid acetilsalicilic înainte de randomizare și pe parcursul celor 2 studii privind bypass-ul coronarian.

Primul studiu de bypass coronarian, studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, a evaluat pacienți tratați cu parecoxib i.v. 40 mg de două ori pe zi timp de minimum 3 zile, urmat de

tratament cu valdecoxib 40 mg de două ori pe zi (grupul parecoxib/valdecoxib, n=311) sau placebo/placebo (n=151). Au fost evaluate nouă categorii de evenimente adverse prestabilite (evenimente cardiovasculare tromboembolice, pericardită, debut sau exacerbare a insuficienței cardiace congestive, insuficiență/disfuncție renală, complicații ale ulcerărilor gastro-intestinale superioare, hemoragii majore non-GI, infecții, complicații pulmonare non-infecțioase și deces). Incidența evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice (infarct miocardic, ischemie, accident cerebrovascular, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) în grupul parecoxib/valdecoxib a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mare comparativ cu grupul placebo/placebo, atât în cazul perioadei de administrare i.v. (2,2%, respectiv 0,0%), precum și pe întreaga perioadă de studiu (4,8%, respectiv 1,3%). Complicațiile plăgilor chirurgicale (majoritatea implicând plăgile sternale) au fost observate la o rată crescută în cazul tratamentului cu parecoxib/valdecoxib.

În al doilea studiu de bypass, au fost evaluate 4 categorii de evenimente prestabilite (cardiovasculare/tromboembolice, disfuncție/insuficiență renală, ulcer/hemoragie gastro-intestinală superioară, complicații ale plăgilor chirurgicale). Pacienții au fost randomizați în primele 24 de ore după intervenția de bypass, pentru: doza inițială de parecoxib 40 mg i.v., apoi 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, urmat de valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore) (n=544) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile; placebo i.v. urmat de valdecoxib oral (n=544); sau placebo i.v. urmat de placebo oral (n=548). O incidență semnificativ ($p = 0,033$) mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice a fost evidențiată în grupul de tratament parecoxib/valdecoxib (2%), comparativ cu grupul de tratament placebo/placebo (0,5%). De asemenea, tratamentul placebo/valdecoxib a fost asociat cu o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice față de tratamentul cu placebo, însă această diferență nu a fost semnificativă statistic. Trei din cele șase evenimente cardiovasculare/tromboembolice la grupul de tratament placebo/valdecoxib au fost înregistrate în timpul tratamentului cu placebo; acești pacienți nu au primit valdecoxib. Evenimentele prestabilite care au avut cea mai mare incidență în toate cele trei grupuri de tratament au inclus categoriile complicațiilor plăgilor chirurgicale, inclusiv infecțiile chirurgicale profunde și evenimentele în vindecarea plăgilor sternale.

Nu au existat diferențe semnificative între tratamentul activ și placebo pentru niciuna din celelalte categorii de evenimente prestabilite (disfuncție/insuficiență renală, complicații ale ulcerului gastro-intestinal superior sau complicații ale plăgilor chirurgicale).

Chirurgia generală

Într-un studiu extins (n=1050) privind chirurgia generală/chirurgia ortopedică majoră, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 40 mg parecoxib i.v., urmată de 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, apoi valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore, n=525) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile, sau placebo i.v., urmat de placebo oral (n=525). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește profilul general de siguranță, incluzând cele patru categorii de evenimente prestabilite descrise mai sus la al doilea studiu de bypass, pentru parecoxib/valdecoxib, comparativ cu tratamentul cu placebo la aceste cazuri post-chirurgicale.

Studii pentru evidențierea efectelor asupra plachetelor sanguine

Într-o serie de studii mici, cu doze repetate, efectuate la subiecți sănătoși tineri și vârstnici, cărora li s-au administrat 20 mg sau 40 mg parecoxib de două ori pe zi, nu s-au pus în evidență efecte asupra agregării plachetare și hemoragiilor, comparativ cu placebo. La subiecții tineri, parecoxib 40 mg administrat de două ori pe zi nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra inhibării funcțiilor plachetare mediată de acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea i.v. sau i.m., parecoxibul este hidrolizat enzimatic la nivel hepatic, fiind convertit rapid în valdecoxib, substanța farmacologic activă.

Absorbție

Expunerea la valdecoxib după administrarea unei doze unice de parecoxib, măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice funcție de timp (ASC) și prin concentrația maximă (C_{max}), variază

aproximativ liniar pentru dozele clinice. După administrarea a două doze zilnice, ASC și C_{max} variază liniar până la 50 mg i.v. și 20 mg i.m.. Concentrațiile plasmatice de valdecoxib la starea de echilibru se ating în 4 zile dacă administrarea se face de două ori pe zi.

După administrarea i.v. și i.m., a unei doze unice de 20 mg parecoxib, C_{max} a valdecoxibului este atinsă în aproximativ 30 minute, respectiv aproximativ 1 oră. Expunerea la valdecoxib este similară, în ceea ce privește ASC și C_{max}, după administrarea i.v. sau i.m.. Expunerea la parecoxib este similară, în ceea ce privește ASC, după administrarea i.v. sau i.m.. În medie, C_{max} a parecoxibului după administrarea i.m. a fost mai mică decât după injectarea i.v. *in bolus*, fapt pus pe seama absorbției extravasculare mai mici după administrarea i.m.. Aceste scăderi nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic, deoarece C_{max} a valdecoxibului este comparabilă după administrarea i.m. sau i.v. de parecoxib.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al valdecoxibului după administrarea sa i.v. este de aproximativ 55 litri. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 98% pentru concentrațiile atinse la administrarea dozei maxime recomandate de 80 mg pe zi. Spre deosebire de parecoxib, valdecoxibul se distribuie extensiv în eritrocite.

Metabolizare

In vivo, parecoxibul este convertit rapid și aproape în totalitate la valdecoxib și acid propionic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 minute. Eliminarea valdecoxibului se face prin metabolizare hepatică intensă pe mai multe căi, incluzând izoenzimele 3A4 și 2C9 ale citocromului P 450 (CYP) și aproximativ 20% prin glucuronconjugarea radicalului sulfonamidic. În plasma umană a fost identificat un metabolit hidroxilat al valdecoxibului (pe calea CYP), care este activ ca inhibitor de COX-2. Acesta reprezintă aproximativ 10% din concentrația valdecoxibului; din cauza concentrației mici a acestui metabolit, nu se așteaptă ca acesta să contribuie semnificativ la realizarea efectului clinic după administrarea dozelor terapeutice de parecoxib.

Eliminare

Valdecoxibul se elimină prin metabolizare hepatică, în urină regăsindu-se mai puțin de 5% sub formă de valdecoxib nemodificat. Parecoxibul nemodificat nu este detectat în urină, iar în fecale apar doar cantități foarte mici (urme). Aproximativ 70% din doză se excretă în urină ca metaboliți inactivi. Clearance-ul plasmatic (CL_p) al valdecoxibului este de aproximativ 6 l/oră. După administrarea i.v. sau i.m. de parecoxib, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (t_{1/2}) al valdecoxibului este de aproximativ 8 ore.

Pacienți vârstnici

Parecoxibul a fost administrat în cadrul studiilor farmacocinetice și terapeutice la 335 pacienți vârstnici (între 65 și 96 de ani). La subiecții vârstnici sănătoși, clearance-ul aparent oral al valdecoxibului a fost mai mic, conducând la o expunere plasmatică la valdecoxib mai mare cu aproximativ 40%, comparativ cu subiecții tineri sănătoși. După ajustarea în funcție de greutatea corporală, expunere plasmatică la valdecoxib la starea de echilibru a fost cu 16% mai mare la femeile vârstnice comparativ cu bărbații vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienți cu grade variate de insuficiență renală, administrarea i.v. a 20 mg parecoxib a dus la eliminarea rapidă din plasmă a parecoxibului. Deoarece calea renală nu este importantă pentru eliminarea valdecoxibului, nu s-au înregistrat modificări ale clearance-ului valdecoxibului la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată nu a dus la reducerea vitezei și intensității de transformare a parecoxibului în valdecoxib. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7-9), tratamentul trebuie început cu jumătate din doza de parecoxib recomandată uzual, iar doza maximă zilnică trebuie redusă la 40 mg, deoarece expunerea la valdecoxib a fost mai mult decât dublă (130%)

la acești pacienți. Tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat, de aceea nu este recomandată folosirea parecoxibului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor farmacologice standard de evaluare a siguranței sau toxicității după doze repetate, la doze de 2 ori mai mari decât expunerea maximă la om pentru parecoxib. Cu toate acestea în studii de toxicitate după doze repetate la câine și șobolan, expunerea sistemică la valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) a fost de 0,8 din expunerea sistemică prezentă la subiecții umani vârstnici, la o doză terapeutică maximă recomandată de 80 mg pe zi. Doze mai mari s-au asociat cu agravarea și întârzierea vindecării infecțiilor cutanate, un efect asociat probabil cu inhibarea COX-2.

În testele de toxicitate asupra funcției de reproducere, incidența pierderilor post-nidare, resorbțiile și retardul creșterii greutateii fetale au apărut la doze care nu produc efecte toxice în studii la femele de iepure. Nu s-au evidențiat efectele parecoxib asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan.

Nu au fost evaluate efectele parecoxibului în ultima parte a sarcinii sau în perioada pre- și post-natală. Parecoxib administrat intravenos la femele de șobolan în lactație ca o doză unică a pus în evidență concentrații de parecoxib, valdecoxib și un metabolit activ de valdecoxib în lapte asemănătoare celor din plasma maternă.

Nu a fost evaluat potențialul carcinogen al parecoxibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenofosfat disodic anhidru

Acid fosforic 0,1 M (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu 0,1 N (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Parecoxib Noridem și medicamentele opioide nu trebuie administrate împreună în aceeași seringă. Utilizarea de soluție perfuzabilă Ringer-Lactat sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție perfuzabilă Ringer-Lactat pentru reconstituire va precipita parecoxibul din soluție, și prin urmare **nu** este recomandată.

Utilizarea de apă pentru preparate injectabile **nu** este recomandată pentru că soluția rezultată nu este izotonă.

După reconstituire

Parecoxib Noridem nu trebuie perfuzat împreună, prin aceeași linie de perfuzie intravenoasă, cu niciun alt medicament. Linia de perfuzie intravenoasă trebuie spălată adecvat înainte și după perfuzia cu Parecoxib Noridem, cu o soluție cu compatibilitate cunoscută (vezi pct. 6.6).

Nu este recomandată perfuzarea medicamentului reconstituit printr-o linie intravenoasă prin care se administrează soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție perfuzabilă Ringer-Lactat, sau cu alte soluții perfuzabile în afara celor menționate la punctul 6.6, deoarece acesta poate să precipite în soluție.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului nereconstituit este de 3 ani.

Stabilitatea fizică și chimică în timpul utilizării pentru soluția reconstituită a fost demonstrată timp de 12 ore la temperaturi de $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ sau -20°C și timp de 24 ore la temperaturi de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, dacă este

diluată în 2 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) și soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%).

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii până la utilizare și condițiile de păstrare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră de tip I, închise cu un dop din cauciuc brombutilic de 20 mm, cu capsă de aluminiu cu sigiliu detașabil.

Parecoxib Noridem este disponibil în cutii conținând 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Parecoxib Noridem trebuie reconstituit înainte de administrare.

Parecoxib Noridem nu conține conservanți.

La preparare sunt necesare tehnici aseptice.

Solvenții pentru reconstituire

Solvenții adecvați pentru reconstituire Parecoxib Noridem sunt

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

Procedura de reconstituire

Utilizați o tehnică aseptică pentru reconstituirea pulberii.

Scoateți sigiliul detașabil pentru a evidenția centrul dopului din cauciuc de la flaconul de parecoxib 40 mg. Se extrag, cu o seringă cu ac steril, 2 ml dintr-o soluție pentru dizolvare și diluare acceptată. și se introduce acul prin centrul dopului de cauciuc, transferând solventul în flaconul cu pulbere. Se dizolvă complet pulberea prin mișcări ușoare de rotire. Timpul de reconstituire nu trebuie să depășească 30 secunde. Se inspectează vizual medicamentul reconstituit înainte de utilizare. Pentru o singură administrare trebuie scos din flacon tot conținutul.

După reconstituire, lichidul trebuie să fie o soluție limpede și incoloră până la incoloră.

Înainte de administrare Parecoxib Noridem trebuie inspectat vizual pentru particule sau modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă este tulbure, conține particule sau are modificări de culoare. Parecoxib Noridem trebuie administrat timp de 24 de ore după reconstituire (vezi pct. 6.3), sau aruncat.

Medicamentul reconstituit este izoton.

Compatibilitatea soluției reconstituite cu alte soluții i.v.

După reconstituire cu solvenții adecvați, Parecoxib Noridem trebuie injectat **numai** intravenos sau intramuscular, sau perfuzat intravenos într-o linie de perfuzie cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

- sau
soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Medicamentul este indicat numai pentru o singură administrare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Mitsi Building 3 Floor 1 Office 115, Makariou
And Evagorou 1, Nicosia 1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16842/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2026