

Bextra® IM/IV

Laboratórios Pfizer Ltda.

Pó liofilizado injetável

40 mg



BEXTRA® IM/IV
parecoxibe sódico

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Comercial: Bextra® IM/IV

Nome genérico: parecoxibe sódico

APRESENTAÇÕES

Bextra® IM/IV pó liofilizado em embalagens contendo 10 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Bextra® IM/IV pó liofilizado contém parecoxibe sódico equivalente a 40 mg de parecoxibe.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico heptahidratado, ácido fosfórico^a e hidróxido de sódio^a.

a = para ajuste de pH.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Nas situações acima, demonstrou-se a eficácia analgésica e a extensa utilidade clínica de parecoxibe (administrado por via parenteral) em múltiplos modelos clínicos de dor. A eficácia analgésica de Bextra® IM/IV foi determinada por várias medidas-padrão como escalas de intensidade e alívio da dor, além da avaliação global pelo paciente. A resposta analgésica de parecoxibe mostrou-se independente de idade, sexo ou gravidade da dor. Bextra® IM/IV administrado 30 a 45 minutos antes da cirurgia retardou significativamente o surgimento de dor pós-operatória.

Não houve diferença significativa do perfil de segurança de Bextra® IM/IV administrado no pré ou pós-operatório.

Acredita-se que um dos motivos deste perfil de segurança está relacionado à ausência de efeito sobre a adesividade plaquetária.

Estudos *in vitro* e comparações do tempo de sangramento entre pacientes recebendo parecoxibe ou AINEs convencionais, sugerem este benefício da inibição específica da COX-2.

Bextra® IM/IV também é indicado no tratamento de cólica renal aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Com relação à eficácia analgésica do parecoxibe sódico IV no pré-operatório, pode-se concluir que: em pacientes submetidos à cirurgia, a administração de 40 mg no pré-operatório (30-45 minutos antes da incisão cirúrgica) é eficaz no tratamento da dor pós-operatória. Quando administrada no pré-operatório, a dose de 40 mg IV é a que tem máxima eficácia. Com relação ao impacto do parecoxibe sódico nas condições de saúde, pode-se concluir que o tratamento com 40 mg de parecoxibe sódico IV resultou em melhor qualidade de recuperação no pós-operatório, conforme indicado pela diminuição dos distúrbios relacionados a opiáceos e da interferência da dor nas funções diárias.

A eficácia clínica em cólica renal foi demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico e comparativo com cetoprofeno. A eficácia primária foi avaliada através da diferença da média da intensidade de dor no minuto 30 usando a escala visual analógica (EVA) nos pacientes que completaram o estudo (PP). Os critérios de não inferioridade foram alcançados (teste bi-caudal e IC 95%), sendo a diferença de tratamento de -6,53 (maior que -10 mm). Para os dois grupos (parecoxibe e cetoprofeno) a média da diferença foi positiva (aproximadamente 35 mm) representando uma redução importante da dor (Tabela 1).

Tabela 1. Diferença média de dor no minuto 30 (EVA): População PP

	parecoxibe (N=156)	cetoprofeno (N = 141)
Média (SD)	33, 84 (24, 61)	35, 16 (26, 01)
Mediana (mínima, máximo)	35 (-32; 92)	31 (-43; 98)
Média (SE)	34, 147 (3, 35)	35, 266 (3, 46)
parecoxibe/cetoprofeno		
Média (SE) ^a	-1, 12 (2, 75)	
IC 95 ^a	-6, 53; 4, 30	

N= número de pacientes; SD= Desvio Padrão; SE= Erro Padrão; IC = Intervalo de Confiança; EVA= Escala Visual Analógica

PP = Pacientes que completaram o estudo; a = modelos de tratamento (grupos; países; basal)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O parecoxibe é o pró-fármaco de valdecoxibe. O valdecoxibe é um membro da classe dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que, em modelos animais, apresenta atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O parecoxibe é administrado na forma de seu sal sódico e é rapidamente convertido em valdecoxibe. Assim, a farmacologia *in vivo* de parecoxibe é a mesma de valdecoxibe. Acredita-se que o mecanismo de ação de valdecoxibe é a inibição da síntese de prostaglandinas mediadas pela inibição da cicloxigenase 2 (COX-2). Em concentrações plasmáticas terapêuticas em humanos, valdecoxibe não inibe a cicloxigenase 1 (COX-1). Devido à inibição da COX-2 central e periférica, valdecoxibe reduz a produção de prostaglandinas, importantes mediadores da dor e inflamação. Em modelos animais, a atividade analgésica de valdecoxibe não é reversível pela naloxona. Portanto, parecoxibe não tem potencial para causar dependência, sedação ou depressão respiratória, como observado nos agentes analgésicos opioides. Quando administrado nas doses recomendadas para o alívio de dor pós-cirúrgica, o início da analgesia se deu em 7-14 minutos e atingiu efeito máximo em 2 horas em mais de 80% dos pacientes. A duração da analgesia foi dependente da dose e do padrão da dor. A eficácia do parecoxibe foi estabelecida nos estudos de dor no pós-operatório de cirurgia dentária, ginecológica (histerectomia), ortopédica (prótese de joelho e quadril) e de revascularização do miocárdio (vide item 4. Contraindicações). O primeiro efeito analgésico perceptível ocorreu em 7-13 minutos, com analgesia clinicamente significativa alcançada em 23-39 minutos e o efeito máximo foi alcançado dentro de 2 horas após a administração de doses únicas de 40 mg IV ou IM de parecoxibe. A magnitude do efeito analgésico da dose de 40 mg foi comparável à do cеторолако 60 mg IM ou do cеторолако 30 mg IV. Após uma dose única, a duração da analgesia foi dependente da dose e do modelo de dor clínica, e variou de 6 a mais de 12 horas.

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

Plaquetas - Nos estudos clínicos que avaliaram pacientes adultos jovens (18-55 anos) e idosos (65-83 anos), doses únicas e múltiplas por até 7 dias com parecoxibe 20 mg e 40 mg duas vezes ao dia, não apresentaram

efeito sobre a agregação plaquetária ou tempo de sangramento. Por comparação, cetorolaco 15 mg e 30 mg em dose única, ou após 5 dias de tratamento, reduziu significativamente a agregação plaquetária e aumentou significativamente o tempo de sangramento. O parecoxibe (40 mg a cada 12 horas) não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre a inibição da função plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico, e não alterou os efeitos farmacodinâmicos da heparina sobre o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPA) ou sobre as plaquetas, em comparação com o placebo.

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

Estudos de Segurança no Pós-Operatório de Cirurgia de Revascularização do Miocárdio - Além do relato de eventos adversos de rotina, categorias de eventos pré-especificadas, julgadas por um comitê independente de especialistas, foram examinadas em dois estudos de segurança controlados por placebo nos quais os pacientes receberam parecoxibe sódico por pelo menos 3 dias e, em seguida, tiveram a terapia trocada para valdecoxibe oral por uma duração total de 10-14 dias. Todos os pacientes receberam o padrão de tratamento de analgesia durante a terapia. Os pacientes receberam uma baixa dose de ácido acetilsalicílico antes da randomização e ao longo de dois estudos de cirurgia de revascularização do miocárdio. O primeiro estudo de cirurgia de revascularização do miocárdio avaliou pacientes tratados com parecoxibe sódico 40 mg duas vezes ao dia por via intravenosa por um mínimo de 3 dias, seguido de um tratamento com valdecoxibe 40 mg duas vezes ao dia (grupo parecoxibe sódico/valdecoxibe) (n=311) ou placebo/placebo (n=151) em um estudo duplo-cego e controlado por placebo de 14 dias de duração. Nove categorias pré-especificadas de eventos adversos foram avaliados (acontecimentos cardiovasculares tromboembólicos, pericardite, início ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência / disfunção renal, complicações da úlcera do trato gastrointestinal superior, importante sangramento não relacionado a trato gastrointestinal, infecções, complicações não infecciosas pulmonares e morte). Houve uma incidência significativamente maior ($p<0,05$) de eventos cardiovasculares/tromboembólicos (infarto do miocárdio, isquemia, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar) detectados no grupo de tratamento parecoxibe/valdecoxibe em comparação com o grupo de tratamento placebo/placebo para o período de administração IV (2,2% e 0,0%, respectivamente) e por todo o período de estudo (4,8% e 1,3%, respectivamente). Complicações da ferida cirúrgica (a maioria envolvendo cortes do esterno) foram observadas em uma taxa aumentada no tratamento com parecoxibe/valdecoxibe. No segundo estudo de cirurgia de revascularização do miocárdio, foram avaliadas quatro categorias de eventos pré-especificados (cardiovascular/ tromboembólicos; disfunção renal/ insuficiência renal; úlcera/ sangramento do trato gastrointestinal superior; complicações da ferida cirúrgica). Os pacientes foram randomizados nas 24 horas pós-cirurgia de revascularização do miocárdio: dose inicial de parecoxibe 40 mg IV, em seguida 20 mg IV a cada 12 horas por um mínimo de 3 dias seguido de valdecoxibe VO (20 mg a cada 12 horas) (n=544) pelo período de tratamento restante de 10 dias; placebo IV seguido de valdecoxibe VO (n=544); ou placebo IV seguido de placebo VO (n=548). Uma incidência significativamente maior ($p=0,033$) de eventos da categoria cardiovascular/ tromboembólica foi detectada no grupo de tratamento parecoxibe/valdecoxibe (2,0%) em comparação com o grupo de tratamento placebo/placebo (0,5%). O tratamento com placebo/valdecoxibe também foi associado a uma incidência maior de eventos cardiovasculares tromboembólicos versus tratamento com placebo, porém esta diferença não atingiu significância estatística. Três de seis eventos cardiovasculares tromboembólicos do grupo de tratamento placebo/valdecoxibe ocorreram durante o período de tratamento com placebo; estes pacientes não receberam o valdecoxibe. Os eventos pré-especificados que ocorreram com a incidência mais alta de todos os três grupos de tratamento envolveram a categoria de complicações da ferida cirúrgica, incluindo infecções e alterações da cicatrização do esterno. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo para qualquer uma das outras categorias de eventos pré-especificados (disfunção/insuficiência renal, complicações de úlceras do trato gastrintestinal superior ou complicações de corte cirúrgico). O parecoxibe ainda não foi estudado em outros procedimentos de revascularização cardiovascular diferentes do de revascularização do miocárdio. Em uma análise de 17 estudos controlados em cirurgias de grande porte, não-cardíaca, onde a maioria dos pacientes foi tratada por 2 dias, os pacientes que receberam o parecoxibe não apresentaram risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares em comparação com o placebo. Incluindo pacientes com nenhum, um ou dois fatores de risco cardiovascular. Esta análise possui cerca de 77% de poder para detectar uma duplicação da taxa histórica de eventos adversos cardiovasculares em pacientes tratados com o parecoxibe. Em um estudo principal de grande porte (N=1050) em cirurgia ortopédica/ geral, os pacientes receberam uma dose inicial de parecoxibe 40 mg IV, seguida de 20 mg IV a cada 12 horas por um mínimo de 3 dias seguido de valdecoxibe VO (20 mg a cada 12 horas) (n=525) pelo período de tempo restante de tratamento de 10 dias, ou placebo IV seguido de placebo VO (n=525). Não houve diferenças significativas no perfil de segurança global, incluindo cardiovascular/ tromboembólicos; disfunção renal/



insuficiência renal; úlcera/ sangramento do trato gastrointestinal superior; complicações da ferida cirúrgica, para parecoxibe sódico/valdecoxibe em comparação com o tratamento placebo nestes pacientes pós-cirúrgicos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Absorção - A exposição de valdecoxibe após dose única de parecoxibe, como medido tanto pela área sob a curva (AUC) quanto pela concentração máxima (Cmáx), é quase linear na faixa de doses clínicas. A AUC e a Cmáx após duas administrações diárias é linear até 50 mg IV e 20 mg IM. O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de valdecoxibe foi atingido em 4 dias com o esquema posológico de 2 vezes ao dia. Após dose única de 20 mg de parecoxibe sódico por via IV e IM, a Cmáx de valdecoxibe é atingida em aproximadamente 30 minutos e 1 hora, respectivamente. O parecoxibe na dose de 20 mg IV apresentou: Cmáx = 4679 ng/mL; Tmáx = 0,036 h; T1/2 efetivo = 0,381 h e AUC \geq 699 h.ng/mL. Nas mesmas condições, valdecoxibe apresentou: Cmáx = 384 ng/mL; Tmáx = 0,542 h; T1/2 efetivo = 6,81 h e AUC \geq 2358 h.ng/mL. O parecoxibe na dose de 20 mg IM apresentou: Cmáx = 1255 ng/mL; Tmáx = 0,217 h; T1/2 efetivo = 0,340 h e AUC \geq 663 h.ng/mL. Nas mesmas condições, valdecoxibe apresentou: Cmáx = 377 ng/mL; Tmáx = 0,890 h; T1/2 efetivo = 6,56 h e AUC = 2383 h.ng/mL. Exposição de valdecoxibe foi similar em relação a AUC e Cmáx após administração IV e IM. Exposição de parecoxibe foi similar após administração IV ou IM em relação à AUC. A Cmáx média de parecoxibe após administração IM foi menor comparado à IV em *bolus*, que é atribuído à absorção extravascular mais lenta após administração IM. Essas reduções não foram consideradas clinicamente importantes uma vez que a Cmáx de valdecoxibe é comparável após administração IM e IV de parecoxibe sódico.

Distribuição - O volume de distribuição de valdecoxibe depois de sua administração IV é de aproximadamente 55 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98% na faixa de concentração (0,21 – 2,38 mcg/mL) atingida com a máxima dose recomendada de 80 mg/dia. O valdecoxibe, mas não parecoxibe, difunde-se extensivamente para o interior dos eritrócitos (razão de concentração plasmática/ eritrócitos \geq 4 para 1 e razão sangue/ plasma \geq 2,5 para 1). Esta razão de difusão é constante no tempo e em concentrações sanguíneas terapêuticas. Portanto, a medição de concentrações plasmáticas de valdecoxibe em estudos farmacocinéticos é apropriada.

Metabolismo - O parecoxibe é rápida e quase completamente convertido em valdecoxibe e ácido propiônico *in vivo* com meia-vida plasmática de aproximadamente 22 minutos. A taxa de conversão de parecoxibe para valdecoxibe não é afetada em pacientes com comprometimento hepático de leve a moderado. A eliminação do valdecoxibe é extensivamente por metabolização hepática envolvendo vias múltiplas, incluindo citocromo P-450 (CYP-isoenzimas 3A4 e CYP2C9) e glicuronidação (cerca de 20%) do radical sulfonamida. Identificou-se um metabólito do valdecoxibe (forma hidroxilada pela via do CYP-450) no plasma humano, que é ativo como um inibidor da COX-2. Ele representa cerca de 10% da concentração de valdecoxibe. Após metabolização deste, cerca de 5% é excretado na urina e fezes. A concentração reduzida desse composto sugere que ele não contribua de forma clinicamente significativa para os efeitos da administração de doses terapêuticas de parecoxibe sódico.

Excreção - O valdecoxibe é eliminado por metabolismo hepático com menos de 5% da dose excretada inalterada na urina. Não se detecta parecoxibe inalterado na urina e apenas pequena quantidade é detectada nas fezes. Cerca de 70% da dose é excretada na urina como metabólitos inativos. O *clearance* plasmático (CLp) de valdecoxibe é de aproximadamente 6 L/h. Em pacientes submetidos à hemodiálise o CLp de valdecoxibe foi semelhante ao CLp em indivíduos saudáveis. A meia-vida de eliminação (T1/2) de valdecoxibe após administração IV ou IM de parecoxibe sódico é de aproximadamente 8 horas.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Geriátrica - As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio de valdecoxibe em pacientes idosos, quando ajustadas ao peso corporal, são cerca de 40% maiores que aquelas em jovens do sexo masculino. O ajuste da dose em idosos geralmente não é necessário. No entanto, em idosos pesando menos de 50 kg, deve-se iniciar o tratamento com metade da dose de parecoxibe usualmente recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pediátrica - parecoxibe não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Raça - Diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça não foram identificadas nos estudos clínicos e farmacocinéticos conduzidos até o momento.

Insuficiência hepática - Recomenda-se a redução da dose à metade em pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh), uma vez que a exposição à valdecoxibe foi mais que duplicada (130%) nestes pacientes. No entanto, insuficiência hepática moderada não reduziu a conversão de parecoxibe em



valdecoxibe. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados, portanto, não se recomenda o uso de parecoxibe nesses pacientes.

Insuficiência renal - Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto) ou em pacientes predispostos à retenção hídrica, parecoxibe deve ser iniciado com a menor dose recomendada e a função renal do paciente deve ser monitorizada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bextra® IM/IV é contraindicado nas seguintes situações: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao parecoxibe ou valdecoxibe e a outros componentes da fórmula; pacientes que demonstraram reações do tipo alérgicas às sulfonamidas; pacientes que tenham tido asma, urticária ou reações alérgicas depois do uso de ácido acetilsalicílico, AINEs ou outros inibidores específicos da COX-2. Nestes pacientes, podem ocorrer reações anafiláticas graves, raramente fatais (vide item 5. Advertências e Precauções); pacientes em tratamento da dor pós-operatória imediatamente após cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Efeitos cardiovasculares - Inibidores COX-2, classe da qual o parecoxibe faz parte, estão associados com o aumento do risco de eventos adversos cardiovasculares e trombóticos quando administrados por muito tempo. A exata magnitude do risco associado com uma dose única ainda não foi determinada, assim como a exata duração da terapia associada com risco aumentado. Dois estudos separados sobre a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) mostraram que pacientes recebendo parecoxibe por no mínimo 3 dias seguidos e valdecoxibe via oral (o metabólito ativo do parecoxibe) por 7-14 dias, apresentaram aumento da incidência de eventos cardiovasculares e tromboembólicos (por ex. infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) comparados com aqueles recebendo placebo (vide item 3. Características Farmacológicas). Bextra® IM/IV é, portanto, contraindicado, para o tratamento de dor pós-operatória imediata seguida de cirurgia CABG.

Efeitos Gastrointestinais (GI) - Em pacientes tratados com parecoxibe, ocorreu hemorragia, ulceração ou perfuração do TGI superior. Os pacientes sob maior risco de desenvolvimento de complicação gastrintestinal com AINEs são os idosos, aqueles com doença cardiovascular, os usuários de ácido acetilsalicílico, corticosteroides, inibidores seletivos de recaptação da serotonina ou outros AINEs ou os pacientes com história de doença do TGI ou doença ativa do TGI, tais como ulceração, sangramento ou condições inflamatórias. Bextra® IM/IV é um inibidor específico da COX-2 e não afeta a função da COX-1, como demonstram resultados de estudos clínicos relevantes. Não se sabe, contudo, como se aplicam ao parecoxibe as taxas de toxicidade gastrointestinal grave observadas com outros AINEs que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2. Toxicidade gastrointestinal grave como sangramento, ulceração e perfuração do estômago ou duodeno, pode ocorrer a qualquer momento, com ou sem sintomas, em pacientes tratados com anti-inflamatório não esteroide (AINE). Outros sintomas gastrointestinais altos, como dispepsia, podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia com um AINE. Assim, os médicos devem estar atentos a esse risco, mesmo na ausência de sintomas prévios do trato gastrointestinal (GI). Os pacientes devem ser informados dos sinais e/ou sintomas de toxicidade GI grave e das medidas a serem tomadas caso estes ocorram. Apesar de os efeitos sobre o trato GI serem mais frequentes em tratamento prolongado, terapias de curta duração não estão fora de risco. Bextra® IM/IV deve ser prescrito com cautela a pacientes com histórico de doença ulcerosa ou sangramento gastrointestinal alto. A maior parte dos relatos espontâneos de eventos GI fatais ocorrem em idosos e pacientes debilitados; portanto, cuidado especial deve ser empregado no tratamento desta população. Para diminuir o risco potencial de um evento GI, deve-se usar a dose eficaz mais baixa e pelo menor tempo possível. Para pacientes de alto risco, deve-se considerar o uso de terapias que não envolvam AINEs. Além de antecedente de doença ulcerosa, estudos epidemiológicos identificaram outras condições que podem aumentar o risco de sangramento GI: tratamento com corticosteroides e/ou anticoagulantes, maior exposição aos AINEs, tabagismo, alcoolismo, idade avançada e mau estado geral.

Efeitos na Pele - O valdecoxibe, a parte ativa do parecoxibe, contém o radical sulfonamida e em pacientes com história conhecida de alergia à sulfonamidas pode aumentar o risco de reações dermatológicas. Pacientes sem história prévia de alergia a sulfonamidas pode também estar sob risco de apresentar reações cutâneas graves. Foram relatadas reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, através da vigilância pós-comercialização em pacientes que receberam Bextra® IM/IV. Também foram relatadas dermatite esfoliativa, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica através da vigilância pós-comercialização em pacientes que receberam valdecoxibe. Foram relatadas fatalidades devido à



síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica com valdecoxibe e não podem ser descartadas para Bextra® IM/IV. Os pacientes parecem estar sob um risco maior para esses eventos durante o início do tratamento; com o início dos eventos ocorrendo, na maioria dos casos, dentro das duas primeiras semanas de tratamento. Bextra® IM/IV deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção cutânea (*rash*), lesões na mucosa ou qualquer outro indicativo de hipersensibilidade. Reações dermatológicas graves também foram relatadas com outros inibidores da COX-2 durante a experiência pós-comercialização. A frequência desses eventos parece ser maior para valdecoxibe quando comparados a outros agentes da COX-2.

Reações Anafilactoides - Foram relatadas reações de hipersensibilidade (reações anafiláticas e angioedema) durante a experiência pós-comercialização com valdecoxibe e Bextra® IM/IV (vide item 9. Reações Adversas). Essas reações ocorreram em pacientes com e sem história de reações alérgicas a sulfonamidas (vide item 4. Contraindicações). Não foram descritas reações anafilactoides em pacientes recebendo Bextra® IM/IV em estudos clínicos. Contudo, podem ocorrer reações anafilactoides em pacientes sem exposição prévia conhecida a parecoxibe. Bextra® IM/IV não deve ser administrado a pacientes com a tríade do ácido acetilsalicílico. Este complexo de sintomas tipicamente ocorre em pacientes asmáticos que apresentam rinites com ou sem pólipos nasais, ou que apresentam broncoespasmo grave e potencialmente fatal, depois de tomar ácido acetilsalicílico ou outros AINEs (vide item 4. Contraindicações). Deve-se procurar atendimento de emergência quando ocorrer uma reação anafilactoide. O ácido acetilsalicílico pode desencadear asma em pacientes asmáticos. Nestes pacientes a ocorrência de broncoespasmo grave pode ser fatal. Embora não esteja claro como isto se aplica ao parecoxibe, Bextra® IM/IV deve ser administrado com cautela nesses pacientes.

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

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

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

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

Efeitos Renais - Foi relatada insuficiência renal aguda durante a experiência pós-comercialização em pacientes recebendo Bextra® IM/IV (vide item 9. Reações Adversas). Pacientes com doença renal avançada em tratamento com Bextra® IM/IV devem ter a função renal cuidadosamente monitorada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A administração de AINE por longo prazo pode resultar em necrose papilar e outras lesões renais. Toxicidade renal também foi descrita em pacientes nos quais as prostaglandinas renais têm papel compensatório na manutenção da perfusão renal, por exemplo, pacientes com função renal prejudicada, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, em uso de diuréticos ou inibidores da ECA, idosos ou intensamente desidratados. Nesses pacientes, a administração de um anti-inflamatório não esteroide pode causar redução dose-dependente na formação de prostaglandinas renais e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que pode precipitar uma descompensação do quadro clínico precedente. A interrupção da terapia com AINE é geralmente seguida pela recuperação do estado anterior ao tratamento. Os efeitos renais de Bextra® IM/IV são semelhantes àquelas observados com os AINEs convencionais. Recomenda-se cautela nos pacientes com doença renal pré-existente. Deve-se ter cuidado ao se iniciar o tratamento com Bextra® IM/IV em pacientes com desidratação. É aconselhável reidratar os pacientes primeiro e, em seguida, iniciar o tratamento com Bextra® IM/IV.



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

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

Carcinogênese e Mutagênese - Não foram conduzidos estudos de longo prazo em animais para se avaliar a carcinogênese potencial do Bextra® IM/IV. Nenhuma evidência de mutagenicidade e clastogenicidade foi observada em testes de genotoxicidade com valdecoxibe.

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

Fertilidade: Bextra® IM/IV não alterou a fertilidade masculina e feminina em ratos. Com base no mecanismo de ação, o uso de AINEs pode retardar ou impedir a ruptura dos folículos ovarianos, o que tem sido associado com a infertilidade reversível em algumas mulheres. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada de AINEs, incluindo Bextra® IM/IV, deve ser considerada.

Uso durante a Gravidez - Não foi evidenciada teratogenicidade em estudos em ratos e coelhos. Estudos em ratos em doses maternalmente tóxicas e estudos em coelhos na dose máxima avaliável não revelaram efeitos embriotóxicos além de perda pós-implantação, que foi observada com outros fármacos que inibem a síntese de prostaglandina. Não há estudos em mulheres grávidas. Bextra® IM/IV só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto. Assim como com outros medicamentos que inibem a síntese de prostaglandinas, deve-se evitar o uso de Bextra® IM/IV no último trimestre de gestação, uma vez que ele pode causar inércia uterina e fechamento prematuro do canal arterial. A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas tem demonstrado aumento na perda pré e pós implantação.

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

Uso durante a Lactação - Bextra® IM/IV e seu metabólito ativo são excretados no leite de ratas. A administração de uma dose única de parecoxibe a lactantes resultou na transferência de uma porção relativamente pequena de parecoxibe e de seu metabólito ativo ao leite materno, o que por sua vez resultou em uma dose relativamente pequena para o lactente (menos de 1% da dose aplicada à mãe, com os devidos ajustes de peso). Por causa do potencial de reações adversas em crianças lactentes devido ao Bextra® IM/IV, deve-se decidir entre suspender o aleitamento ou o tratamento, levando em consideração a importância do fármaco para a mãe.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

GERAL

Os estudos de interação medicamentosa foram realizados tanto com Bextra® IM/IV quanto com valdecoxibe, a forma ativa do fármaco. Em humanos, parecoxibe sofre extenso metabolismo hepático envolvendo as isoenzimas P450 3A4 e 2C9, e vias P450-independentes (por ex., glicuronidação). A administração concomitante de parecoxibe com inibidores conhecidos da CYP3A4 e da 2C9 pode resultar em aumento da AUC de parecoxibe. Estudos *in vitro* com sistemas microsómicos hepáticos humanos não demonstraram efeitos inibitórios significativos sobre as isoformas CYP3A4, 2D6, 2E1 e 1A2 por parecoxibe e valdecoxibe. A atividade inibitória fraca foi encontrada nas isoenzimas 2C9 e 2C19.

ESPECÍFICAS

- interação com varfarina e agentes similares: vide item 5. Advertências e Precauções.
- fluconazol e cetoconazol: a área sob a curva (AUC) do valdecoxibe aumentou em 62% quando este foi administrado com fluconazol, um inibidor da CYP2C9, e em 38% quando administrado com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4. Nos pacientes que estejam recebendo tratamento com fluconazol, Bextra® IM/IV deve ser



administrado na menor dose recomendada. Não é necessário ajuste de dose em uso concomitante com cetoconazol (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos: inibição de prostaglandinas pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos. Essa interação deve ser levada em consideração em pacientes usando Bextra® IM/IV concomitantemente com inibidores da ECA, antagonistas de angiotensina II, betabloqueadores e diuréticos.

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

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

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

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

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

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

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

- outros: foram realizados estudos de interação entre Bextra® IM/IV e midazolam oral ou IV, heparina, propofol, fentanila e alfentanila. Foram também realizados estudos de interação entre valdecoxibe e glibenclamida (gliburida), fenitoína, omeprazol e diazepam. Nenhuma interação clinicamente importante foi observada nesses estudos.

Bextra® IM/IV pode ser coadministrado com analgésicos opioides. Em estudos clínicos, a dose diária requerida de opioides (conforme necessidade – PRN) foi significativamente reduzida quando coadministrada com Bextra® IM/IV.

Não foram realizados estudos formais de interação entre parecoxibe e agentes anestésicos inalatórios, tais como óxido nitroso e isoflurano. No entanto, não há evidência de interação medicamentosa em estudos clínicos.

Bextra® IM/IV não tem efeito sobre a inibição da agregação plaquetária mediada pelo ácido acetilsalicílico em baixas doses ou sobre os tempos de sangramento. Os estudos clínicos indicam que parecoxibe pode ser administrado com doses baixas de ácido acetilsalicílico. Devido à ausência de efeitos plaquetários, Bextra® IM/IV não substitui ácido acetilsalicílico como profilaxia cardiovascular.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bextra® IM/IV pó liofilizado deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Não refrigerar. Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bextra® IM/IV pode ser administrado por via IV ou IM em dose única ou em dose múltipla em regime regular ou quando necessário. Após o início do tratamento, a dose pode ser ajustada com base na resposta do paciente. O tempo de duração do tratamento não deve exceder a 5 dias. Bextra® IM/IV só é indicado para pacientes que precisam de terapia parenteral e para aqueles em que um benefício similar não pode ser obtido com terapia oral alternativa. É recomendado que os pacientes sejam transferidos para a terapia oral alternativa assim que indicado clinicamente. Como o risco de doenças cardiovasculares associadas a inibidores específicos da ciclooxygenase-2 (COX-2) pode aumentar com a dose e duração da exposição, devem ser usadas a menor duração possível e a dose efetiva diária mais baixa. No entanto, a relevância desta descoberta para o uso de curto prazo de parecoxibe no cenário pós-operatório não foi avaliada.

Analgesia Imediata - A dose única ou inicial recomendada para tratamento de dor é de 40 mg por via IM ou IV. Para **cólica renal aguda**, é recomendada uma dose única de 40 mg pela via IV.

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

Manutenção da Analgesia - Após a prevenção da dor pós-operatória ou da obtenção da analgesia inicial, pode-se repetir o uso de Bextra® IM/IV com 20 mg ou 40 mg a cada 6 a 12 horas. A dose diária máxima é de 80 mg por via IM ou IV. Não se recomenda o uso por outras vias de administração, que não IM ou IV, devido à ausência de dados clínicos.

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

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

Instruções de Uso - Bextra® IM/IV deve ser reconstituído antes do uso. O produto não contém conservantes e sua preparação exige técnica asséptica. Recomenda-se reconstituir Bextra® IM/IV com 2 mL (frascos de 40 mg) de solução IM/IV de cloreto de sódio a 0,9%. Os seguintes diluentes também podem ser utilizados para a reconstituição de Bextra® IM/IV: solução bacteriostática de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose a 5%, solução de glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,45%. Não se recomenda para a reconstituição o uso de solução de Ringer lactato ou solução de glicose a 5% em Ringer lactato, pois ocorrerá a precipitação do fármaco. Não se recomenda o uso de água para injetáveis para a reconstituição de Bextra® IM/IV, uma vez que a solução resultante não é isotônica. Após a reconstituição e antes da administração, Bextra® IM/IV deve ser inspecionado visualmente. O produto não deve ser utilizado se for observada descoloração, turvação ou presença de partículas. Bextra® IM/IV deve ser utilizado no período de 24 horas após a reconstituição, desde que armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. Após esse período, deve ser descartado. Não refrigerar ou congelar o produto reconstituído.

Compatibilidades e Incompatibilidades - Após a reconstituição com diluente adequado (vide “Instruções de uso”), Bextra® IM/IV pode ser injetado através de uma via de infusão IV, usada para as soluções: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%; solução de glicose a 5%; solução de Ringer lactato; solução de glicose a 5% com cloreto de sódio a 0,45%. Não se recomenda a injeção em via de administração intravenosa com solução de glicose a 5% em Ringer lactato ou outras soluções IV não listadas acima, pois isso pode causar a precipitação da solução. Bextra® IM/IV não deve ser misturado a qualquer outro medicamento para administração na mesma seringa. Não injetar Bextra® IM/IV numa via de infusão IV de qualquer outro fármaco. A via IV deve ser adequadamente limpa antes e após a injeção de parecoxibe com uma solução de compatibilidade conhecida (vide “Instruções de Uso”).



9- REAÇÕES ADVERSAS

ESTUDOS CLÍNICOS: As seguintes reações adversas foram relatadas por pacientes que receberam Bextra® IM/IV (n = 5.402) em 28 estudos placebo-controlados.

- 1) Eventos com incidência $\geq 10\%$ - Gastrointestinal: náusea.
- 2) Eventos com incidência $\geq 1\%$ e $< 10\%$ - Gastrointestinal: dor abdominal, constipação, dispepsia, vômito. Geral: edema periférico. Infecções e infestações: osteíte alveolar (por deslocamento do coágulo sanguíneo expondo o osso após extração dentária). Sistema Nervoso: tontura. Psiquiátrico: insônia. Renal e Urinário: oligúria. Pele e tecido subcutâneo: suor aumentado, prurido. Vascular: hipotensão.
- 3) Eventos com incidência $\geq 0,5\%$ e $< 1\%$ - Gastrointestinal: boca seca, flatulência. Musculoesquelético e tecido conjuntivo: dor nas costas. Cardíaco: bradicardia. Infecções e infestações: faringite. Pele e tecido subcutâneo: *rash*. Vascular: hipertensão.
- 4) Eventos com incidência $\leq 0,5\%$ - Cardíaco: infarto do miocárdio. Ouvido e labirinto: dor de ouvido. Gastrintestinal: esofagite, refluxo gastroesofágico, diminuição dos ruídos hidroáereos, pancreatite, inchaço perioral. Geral: dor no local da injeção, reação no local da injeção, astenia. Sistema imune: reação anafilactoide. Laboratorial: aumento da ureia nitrogenada sanguínea, aumento da creatina fosfoquinase, aumento da creatinina, aumento de HDL. Dano, envenenamento e complicações de procedimento: complicações de pele pós-operatórias. Metabolismo e nutrição: anorexia, hiperglicemia. Musculoesquelético e tecido conjuntivo: artralgia. Sistema Nervoso: distúrbio cerebrovascular. Psiquiátrico: agitação. Renal e urinário: insuficiência renal aguda. Respiratório, torácico e mediastinal: embolismo pulmonar. Pele e tecido subcutâneo: equimose, urticária. Vascular: hipertensão agravada, hipotensão postural.

Após cirurgia de revascularização do miocárdio, pacientes que receberam Bextra® IM/IV tiveram um maior risco de desenvolverem reações adversas, como reações cardiovasculares/ tromboembólicas (por ex., infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), infecções cirúrgicas ou complicações da cicatrização da ferida do esterno.

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdosagem é limitada. Não se observaram sintomas de superdosagem com uma única dose IV de até 200 mg de Bextra® IM/IV em indivíduos saudáveis. Doses de Bextra® IM/IV de 50 mg IV, 2 vezes ao dia (100 mg/dia) por 7 dias não resultaram em sinais de toxicidade. Em caso de suspeita de superdosagem, cuidados médicos apropriados de suporte devem ser realizados. Não há antídotos específicos. É pouco provável que a diálise seja um método eficiente de remoção do fármaco devido à sua alta ligação proteica. Diurese forçada ou alcalinização da urina não são úteis, devido à elevada ligação proteica do fármaco.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0137

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Pharmacia & Upjohn Co.
Kalamazoo, Michigan – EUA

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs – Bélgica

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

BXIPOI_06





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• INDICAÇÕES• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	40 MG PO LIOF INJ CT 10 FA VD INC
11/04/2013	0277363135	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0277363135	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		TEXTO INICIAL	VP/VPS	40 MG PO LIOF INJ CT 10 FA VD INC