BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib (som 42,36 mg parecoxibnatrium). Efter rekonstitution er den endelige parecoxibkoncentration 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret pulver indeholder 40 mg parecoxib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Ved rekonstitution i natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) indeholder Dynastat ca. 0,44 mmol natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).
Hvidt/råhvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til kortvarig behandling af postoperative smerter hos voksne.

Beslutningen om at ordinere en selektiv cyklooxygenase-2 (COX-2)-hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering
Den anbefalede dosis er 40 mg indgivet intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) efterfulgt af 20 mg eller 40 mg hver 6.-12. time efter behov. Dosis må ikke overskride 80 mg/dag.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af specifikke COX-2-hæmmere kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Der er begrænset klinisk erfaring med Dynastatbehandling i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Samtidig brug af opioidanalgetika
Opioidanalgetika kan anvendes sammen med parecoxib i en dosis svarende til den, der er anført ovenfor. Parecoxib blev indgivet med et fastsat tidsinterval, mens opioiderne blev indgivet efter behov i alle de kliniske vurderinger.

Ældre
Sædvanligvis er dosisjustering ikke nødvendig til ældre patienter (≥ 65 år). Behandling af ældre patienter, som vejer mindre end 50 kg, bør indledes med halv sædvanlig anbefalet dosis af Dynastat, og maksimal daglig dosis nedsættes til 40 mg (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 10), og det er derfor kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3 og 5.2). Sædvanligvis er dosisjustering til patienter med let nedsat leverfunktion ikke nødvendig (Child-Pugh score 5-6). Behandlingen med Dynastat bør indledes med forsigtighed og med halv sædvanlig anbefalet dosis til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9), og maksimal daglig dosis bør nedsættes til 40 mg.

Nedsat nyrefunktion
Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter, der er disponerede for væskeretention, bør behandling initieres med den laveste anbefalede dosis (20 mg), og patienternes nyrefunktion bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af farmakokinetikken er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-80 ml/min).

Pædiatrisk population
Parecoxibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor anbefales parecoxib ikke til disse patienter.

Administration
Intravenøs bolusinjektion kan gives hurtigt og direkte ind i en vene eller i et eksisterende drop. Intramuskulær injektion bør gives langsomt og dybt i en muskel. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Udfældning kan opstå, når Dynastat blandes i opløsninger med andre lægemidler, og derfor må Dynastat ikke blandes med andre lægemidler, hverken under rekonstitution eller injektion. Hos de patienter, hvor det samme i.v.-drop skal anvendes til injektion af andre lægemidler, skal droppet skylles grundigt med en opløsning af kendt forligelighed før og efter Dynastat-injektion.

Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Dynastat **kun** injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop med følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

I.v.-drop med Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske eller andre intravenøse væsker, som ikke er nævnt ovenfor, anbefales **ikke**, da der kan forekomme udfældning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt tidligere alvorlig lægemiddelallergi af enhver type, især hudreaktioner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eller patienter med kendt overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4 og 4.8).

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har haft bronkospasme, akut rhinitis, nasale polypper, angioødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID-præparater), herunder COX-2-hæmmere.

3. graviditetstrimester og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

Svært nedsat leverfunktion (serum-albumin < 25 g/l eller Child-Pugh score ≥10).

Inflammatorisk tarmsygdom.

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

Behandling af post-operative smerter efter koronar bypassoperation (CABG) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dynastat er undersøgt ved tandkirurgi, ortopædkirurgi, gynækologisk kirurgi (især hysterektomi) og koronar bypassoperation. Der er begrænset erfaring med andre typer kirurgi, f.eks. gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se pkt. 5.1).

Andre administrationsmåder end i.v. og i.m. (f.eks. intra-artikulær, intratekal) er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af parecoxib, andre COX-2-hæmmere og NSAID-præparater, bør patienter, der behandles med parecoxib kontrolleres efter dosisøgning, og ved manglende effektøgning, bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se pkt. 4.2). Der er begrænset klinisk erfaring ved behandling med Dynastat i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de organsystemer, som nævnes nedenfor, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med parecoxibnatrium bør overvejes.

<u>Hjerte-kar</u>
COX-2-hæmmere har været forbundet med øget risiko for kardiovaskulære og trombotiske uønskede hændelser ved langtidsbehandling. Det nøjagtige omfang af risikoen efter en enkelt dosis er ikke blevet fastlagt. Ligeledes er den nøjagtige behandlingsvarighed, som er forbundet med øget risiko, heller ikke fastlagt.

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med parecoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Der bør tages passende forholdsregler, og seponering af behandlingen med parecoxib bør overvejes, hvis der ses forværring af specifikke kliniske symptomer hos disse patienter. Dynastat er ikke undersøgt ved kardiovaskulær revaskularisation udover koronar bypassopertion (CABG). Undersøgelser på andre former for operationer end CABG omfatter kun patienter med American Society of Anaesthesiology (ASA) Physical Status klasse I-III.

<u>Acetylsalicylsyre og andre NSAID-præparater</u>
På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan COX-2-hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulære tromboemboliske sygdomme. Antitrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed, når Dynastat administreres samtidig med warfarin og andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af parecoxib og andre non-acetylsalicylsyre NSAID-præparater skal undgås.

Dynastat kan maskere feber og andre tegn på inflammation (se pkt. 5.1). Der er i enkelte tilfælde beskrevet en forværring af bløddelsinfektioner i forbindelse med brug af NSAID-præparater og i ikke-kliniske undersøgelser med Dynastat (se pkt. 5.3). Kirurgiske patienter bør holdes under omhyggelig observation for tegn på sårinfektion ved behandling med Dynastat.

Mave-tarm-kanal
Der er set øvre gastrointestinale (GI) komplikationer (perforationer, ulcera eller blødninger (PUB)), nogle med dødelig udgang hos patienter behandlet med parecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID-præparater: ældre, eller patienter med gastrointestinal sygdom, såsom ulceration og gastrointestinal blødning i anamnesen, eller patienter, som samtidigt får acetylsalicylsyre. Lægemidler, der hører under NSAID-præparater, associeres også med øgede gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration med glukokortikoider eller selektive serotonin-genoptagelseshæmmere, andre antitrombotiske lægemidler, andre NSAID-præparater eller hvis patienten, indtager alkohol. Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), når parecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

Hudreaktioner
Alvorlige hudreaktioner, bl.a. erythema multiforme, dermatitis exfoliativa og Stevens-Johnsons syndrom (nogle af dem fatale) er blevet rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der fik parecoxib. Desuden er der efter markedsføringen af valdecoxib rapporteret fatale tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse hos patienter, der fik valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib), og dette kan ikke udelukkes ved brug af parecoxib (se-pkt. 4.8). Visse NSAID-præparater og selektive COX-2-hæmmere er blevet forbundet med en øget risiko for generaliseret bulløs dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel (GBFDE, *generalized bullous fixed drug eruptions*). Baseret på andre alvorlige hudreaktioner indberettet ved eksponering for celecoxib og valdecoxib kan der forekomme DRESS-syndrom ved eksponering for parecoxib. Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen.

Lægen bør tage passende forholdsregler med hensyn til kontrol for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med behandlingen, f.eks. yderligere patientkontroller. Patienter skal opfordres til omgående at oplyse lægen om enhver form for pludseligt opstående hudreaktioner.

Behandlingen med parecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhinde-affektioner, eller andre tegn på overfølsomhed. Det er kendt, at alvorlige hudreaktioner ses med NSAID inklusive selektive COX-2-hæmmere og andre lægemidler. Rapporteringshyppigheden af alvorlige hudreaktioner synes dog at være højere for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) end for andre selektive COX-2-hæmmere. Patienter, der tidligere har haft allergi over for sulfonamider, kan have større risiko for at få hudreaktioner (se pkt. 4.3). Patienter, der ikke har kendt sulfonamidallergi, kan også have risiko for udvikling af alvorlige hudreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner
Efter markedsføringen af valdecoxib og parecoxib er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) (se pkt. 4.8). Nogle af disse reaktioner forekommer hos patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner over for sulfonamider (se pkt. 4.3). Behandlingen med parecoxib bør indstilles ved det første tegn på overfølsomhed.

Tilfælde af alvorlig hypotension kort efter indgivelse af parecoxib er blevet rapporteret efter markedsføringen af parecoxib. Nogle af disse tilfælde er opstået uden andre tegn på anafylaksi. Lægen skal være forberedt på at behandle alvorlig hypotension.

Væskeretention, ødem, nyrer
Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødemer hos patienter, som har fået parecoxib. Derfor bør parecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der har kompromitteret hjertefunktion, ødem i anamnesen, eller andre tilstande, som disponerer for eller forværres af væskeretention, herunder også patienter, der tager diuretika eller som på anden måde har risiko for udvikling af hypovolæmi. Hvis der er kliniske tegn på forværring af tilstanden hos disse patienter, skal der tages passende forholdsregler, herunder seponering af parecoxib.

Akut nyresvigt hos patienter i behandling med parecoxib er rapporteret ved post-marketing overvågning (se pkt. 4.8). Da prostaglandinsyntesehæmning kan medføre forringelse af nyrefunktion og væskeretention, bør der udvises forsigtighed ved administration af Dynastat til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2) eller hypertension, eller til patienter med kompromitteret hjerte- eller leverfunktion eller andre tilstande, som disponerer for væskeretention.

Der bør udvises forsigtighed ved start af behandling med Dynastat til patienter med dehydrering. I sådanne tilfælde anbefales det at rehydrere patienten først, og derefter starte behandling med Dynastat.

Hypertension
Som for alle NSAID kan parecoxib føre til debut af hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsager til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Parecoxib bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension. Blodtrykket bør kontrolleres nøje ved opstart af behandling med parecoxib og under hele behandlingsforløbet. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Nedsat leverfunktion
Dynastat bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh score 7-9) (se pkt. 4.2).

Brug sammen med orale antikoagulantia
Samtidig brug af NSAID og orale antikoagulantia øger risikoen for blødning. Orale antikoagulantia inkluderer warfarin/coumarintypen og nye orale antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban) (se pkt. 4.5).

Natriumindhold
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml. dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner
Antikoagulationsbehandling bør monitoreres, især de første dage efter initiering af behandling med Dynastat hos patienter i behandling med warfarin eller andre antikoagulantia, da disse patienter har øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, som får orale antikoagulantia bør derfor kontrolleres nøje med hensyn til protrombintid INR, især i de første dage efter initiering af behandling med parecoxib, eller hvis dosis af parecoxib ændres (se pkt. 4.4).

Dynastat havde ingen effekt på acetylsalicylsyre-medieret hæmning af trombocytaggregation eller blødningstid. Kliniske undersøgelser tyder på, at Dynastat kan gives sammen med lav-dosis acetylsalicylsyre (≤ 325 mg). I de indsendte kliniske undersøgelser ses, som for andre NSAID-præparater, en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration af lav-dosis acetylsalicylsyre end med brugen af parecoxib alene (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af parecoxib og heparin påvirkede ikke heparins farmakodynamik (aktiveret partiel thromboplastintid) sammenlignet med heparin administreret alene.

Hæmning af prostaglandiner af NSAID, herunder COX-2-hæmmere, kan reducere virkningen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika. Denne interaktion bør overvejes hos patienter, der behandles med parecoxib samtidig med ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika.

Hos ældre patienter, der lider af væskemangel (inklusive patienter i diuretikabehandling), eller som har kompromitteret nyrefunktion, kan samtidig behandling med NSAID-præparater, herunder selektive COX-2-hæmmere, og ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister føre til yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt. Disse virkninger er normalt reversible.

Samtidig administration af disse lægemidler bør derfor ske med forsigtighed. Patienter bør være tilstrækkeligt hydreret, og behovet for monitorering af nyrefunktionen bør vurderes ved initiering af den samtidige behandling og jævnligt derefter.
Det tyder på, at samtidig indgift af NSAID-præparater og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nefrotoksiske virkning af ciclosporin og tacrolimus på grund af NSAIDs påvirkning af renale prostaglandiner. Nyrefunktionen bør monitoreres, når parecoxib og et af disse stoffer gives samtidig.

Dynastat kan administreres sammen med opioidanalgetika. I de kliniske forsøg var det daglige behov for p.n. opioider signifikant reduceret, når opioider blev anvendt sammen med parecoxib.

Andre lægemidlers virkning på parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) farmakokinetik
Parecoxib hydrolyseres hurtigt til den aktive metabolit valdecoxib. Undersøgelser på mennesker har vist, at metaboliseringen af valdecoxib hovedsagelig er medieret af CYP3A4 og 2C9 isoenzymer.

Plasmaeksponering (AUC og C_{max}) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 62% og 19%), når det blev administreret sammen med fluconazol (hovedsagelig en CYP2C9-hæmmer), hvilket viser, at dosis af parecoxib bør reduceres hos de patienter, der er i fluconazolbehandling.

Plasmaeksponering (AUC og C_{max}) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 38% og 24%), når det blev administreret sammen med ketoconazol (CYP3A4-hæmmer). Dosisjustering bør imidlertid ikke generelt være nødvendig hos patienter, der får ketoconazol.

Virkninger af enzyminduktion er ikke undersøgt. Valdecoxibs metabolisme kan øges, når det administreres sammen med enzyminduktorer, såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin eller dexamethason.

Parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) virkning på andre lægemidlers farmakokinetik
Behandling med valdecoxib (40 mg 2 gange dagligt i 7 dage) gav en 3 gange så stor stigning i plasmakoncentrationerne af dextromethorphan (CYP2D6-substrat). Forsigtighed bør derfor udvises, når Dynastat administreres sammen med lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6, og som har et smalt terapeutisk vindue (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaeksponeringen af omeprazol (CYP2C19-substrat) 40 mg 1 gang dagligt blev øget med 46% efter administration af valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt i 7 dage, mens plasmaeksponeringen af valdecoxib var upåvirket. Disse resultater viser, at selvom valdecoxib ikke metaboliseres af CYP2C19, kan det være en hæmmer af dette isoenzym. Forsigtighed bør derfor udvises ved administration af Dynastat sammen med lægemidler, som er CYP2C19-substrater (f.eks. phenytoin, diazepam eller imipramin).

I to farmakokinetiske interaktionsforsøg med patienter med reumatoid artritis, der fik en stabil ugentlig dosis methotrexat (5-20 mg ugentligt som en enkelt oral eller intramuskulær dosis), havde oralt administreret valdecoxib (10 mg to gange dagligt eller 40 mg 2 gange dagligt) ringe eller ingen virkning på *steady-state*-plasmakoncentrationenerne af methotrexat. Det tilrådes imidlertid at udvise forsigtighed, når methotrexat administreres samtidig med NSAID, da administration af NSAID kan medføre øget plasmaniveau af methotrexat. Passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når parecoxib og methotrexat kombineres.

Samtidig administration af valdecoxib og lithium medførte signifikante fald i lithiums serumclearance (25%) og renale clearance (30%) med en 34% højere serumeksponering sammenlignet med lithium alene. Serumkoncentrationen af lithium bør monitoreres tæt, når behandling med parecoxib initieres eller ændres hos patienter, der behandles med lithium.

Samtidig administration af valdecoxib og glibenclamid (CYP3A4-substrat) påvirkede hverken glibenclamids farmakokinetik (eksponering) eller farmakodynamik (blodsukker og insulinniveauer).

Injicerbare anæstetika
Samtidig administration af parecoxib 40 mg i.v. og propofol (CYP2C9-substrat) eller midazolam (CYP3A4-substrat) påvirker hverken farmakokinetikken (metabolisme og eksponering) eller farmakodynamikken (EEG-påvirkninger, psykomotoriske tests og opvågning fra sedation) for propofol i.v. eller midazolam i.v. Derudover har samtidig administration af valdecoxib ingen klinisk effekt på hepatisk eller intestinal CYP 3A4-medieret metabolisme af oralt administreret midazolam. Administration af 40 mg parecoxib i.v. har ingen signifikant effekt på farmakokinetikken af hverken fentanyl i.v. eller alfentanil i.v. (CYP3A4-substrater).

Inhalationsanæstetika
Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser. I kirurgiske undersøgelser, hvor parecoxib blev administreret præ-operativt, ses ingen tegn på farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner hos patienter, der fik parecoxib og inhalationsanæstesipræparaterne lattergas og isofluran (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet
Brug af Dynastat, og andre lægemidler, som er kendt for at hæmme cyklooxygenase-/prostaglandin-syntesen, anbefales ikke til kvinder, som ønsker at blive gravide (se pkt. 4.3, 5.1 og 5.3).

Ud fra virkningsmekanismen kan anvendelse af NSAID-præparater forsinke eller forhindre ruptur af ovariefollikler, hvilket har været forbundet med reversibel infertilitet hos nogle kvinder. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at undfange, eller som gennemgår fertilitetsundersøgelser, skal seponering af NSAID-præparater, herunder Dynastat, overvejes.

Graviditet
Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af parecoxib til gravide kvinder eller under fødsel. Hæmning af prostaglandinsyntesen kan dog have negativ indvirkning på graviditet. Data fra epidemiologiske forsøg tyder på en øget risiko for abort efter anvendelse af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Hos dyr er det vist, at administration af prostaglandinsyntesehæmmere, herunder parecoxib, resulterer i øget præ- og postimplantationstab og fosterdødelighed (se pkt. 5.1 og 5.3). Fra graviditetens 20. uge og fremefter kan anvendelse af Dynastat medføre oligohydramnios som følge af føtal renal dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter påbegyndt behandling og er oftest reversibelt efter seponering. Desuden har der været rapporter om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvor de fleste tilfælde gik over med seponering af behandlingen. Derfor bør Dynastat ikke anvendes i første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis Dynastat anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller af en kvinde, som er i første eller andet trimester af graviditeten, skal dosis holdes så lav som mulig og varigheden så kort som mulig. Prænatal monitorering for oligohydramnios og konstriktion af ductus arteriosus skal overvejes efter eksponering for Dynastat i adskillige dage fra gestationsuge 20 og fremefter. Dynastat skal seponeres, hvis der ses oligohydramnios eller konstriktion af ductus arteriosus.

I graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:
- kardiopulmonal toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
- Renal dysfunktion (se ovenfor).

I slutningen af graviditeten kan moderen og den nyfødte have risiko for:
- mulig forlængelse af blødningstid, hvilket er en anti-aggregerende virkning, som kan forekomme efter selv meget lave doser.
- hæmning af uteruskontraktioner, hvilket medfører forsinket eller længerevarende aktiv fødsel.

Derfor er Dynastat kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning
Administration af en enkelt dosis parecoxib til ammende kvinder efter kejsersnit medførte overførsel af relativt små mængder parecoxib og dets aktive metabolit valdecoxib til mælken. Dette medførte en

lav relativ dosis hos barnet (ca. 1% af den vægtjusterede maternale dosis). Dynastat må ikke administreres til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, der oplever svimmelhed eller søvnighed efter at have fået Dynastat, bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil
Den mest almindelige bivirkning ved Dynastat er kvalme. De mest alvorlige bivirkninger opstår som ikke almindelige til sjældne, og omfatter kardiovaskulære hændelser som f.eks. myokardieinfarkt og alvorlig hypotension, og overfølsomhedsreaktioner som f.eks. anafylaksi, angioødem og alvorlige hud-reaktioner. Efter koronar bypassoperation har patienter, der får Dynastat en øget risiko for uønskede hændelser som f.eks. kardiovaskulære/tromboemboliske hændelser (herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk attak (TIA), lungeembolus og dyb venetrombose; se pkt. 4.3 og 5.1), dybe sårinfektioner og sternale sårhelingskomplikationer.

Bivirkningsliste
Følgende bivirkninger er rapporteret for patienter, som fik parecoxib (N=5.402) i 28 placebo-kontrollerede kliniske forsøg. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er anført som "frekvens ikke kendt", da frekvenser ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data. Inden for hver gruppe er bivirkningerne anført i henhold til MedDRA-terminologi og opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkningsfrekvens				
Meget almindelig (≥1/10)	*Almindelig (≥1/100, <1/10)*	*Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100)*	*Sjælden (≥1/10.000, <1/1000)*	*Ikke kendt*
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Pharyngitis, ostitis alveolaris	Abnorm serøs sekretion i sternumdræn, sårinfektion		
Blod og lymfesystem				
	Anæmi postoperativt	Trombocytopeni		
Immunsystemet				
			Anafylaktoid reaktion	
Metabolisme og ernæring				
	Hypokalæmi	Hyperglykæmi, appetitløshed		
Psykiske forstyrrelser				
	Agitation, insomni			
Nervesystemet				
	Hypæstesi, svimmelhed	Cerebrovaskulær forstyrrelse		
Øre og labyrint				
		Øresmerter		
Hjerte				
		Myokardieinfarkt, bradykardi		Kredsløbskollaps, kronisk venstresidig

				hjerteinsufficiens, takykardi
Vasculære sygdomme				
	Hypertension, hypotension	Hypertension (forværret), ortostatisk hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum				
	Respiratorisk insufficiens	Lungeemboli		Dyspnø
Bivirkningsfrekvens				
Meget almindelig (≥1/10)	*Almindelig (≥1/100, <1/10)*	*Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100)*	*Sjælden (≥1/10.000, <1/1000)*	*Ikke kendt*
Mave-tarm-kanalen				
kvalme	Abdominal-smerter, opkastning, obstipation, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenal ulcera-tion, gastroøsofageal refluks, mundtørhed, abnorme mave-tarmlyde	Pancreatitis, øsofagitis, ødem i munden (periorale hævelser)	
Hud og subkutane væv				
	Pruritus, hyperhidrose	Blodudtrædning, kløe, urticaria		Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, derma-titis exfoliativa
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Rygsmerter	Artralgi		
Nyrer og urinveje				
	Oliguri		Akut nyresvigt	Nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Perifere ødemer	Asteni, smerter ved injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet		Overfølsomheds-reaktioner omfattende anafylaksi og angioødem
Undersøgelser				
	Serum-kreatininstig-ning	Forhøjet kreatinkinase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet serum-carbamid		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
		Komplikationer efter procedure (hud)		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
Efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse rapporteret i forbindelse med brug af valdecoxib og kan ikke udelukkes for parecoxib: (se pkt. 4.4). Derudover er følgende sjældne alvorlige bivirkninger rapporteret i forbindelse med brug af NSAID-præparater og kan ikke udelukkes for Dynastat: bronkospasme og hepatitis.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ifølge rapporter er overdosering med parecoxib forbundet med bivirkninger, som også er set ved anbefalede doser af parecoxib.

I tilfælde af akut overdosering bør patienter have symptomatisk og understøttende behandling. Der er ingen specifikke antidoter. Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib fjernes ikke ved hæmodialyse. Diurese eller alkalisering af urinen er muligvis ikke effektiv på grund af valdecoxibs høje proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, Coxiber, ATC-kode: M01AH04

Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib er inden for det kliniske dosisinterval en oral, selektiv COX-2-hæmmer. Cyklooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 iso-former, COX-1 og COX-2. Det er vist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke klarlagt.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX-1-hæmmende NSAID-præparater og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af tromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke tromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er ikke klarlagt.

Parecoxib er blevet anvendt ved en række større og mindre indgreb. Dynastats virkning er fastslået i undersøgelser af smerter efter dentale, gynækologiske (hysterektomi), ortopædiske (knæ- og hofteudskiftning) og koronar bypassoperationer. Den første mærkbare analgetiske virkning indtræder i løbet af 7-13 minutter med klinisk meningsfuld analgesi i løbet af 23-39 minutter og maksimal effekt inden for 2 timer efter administration af enkeltdoser på 40 mg Dynastat i.v. eller i.m. Omfanget af den analgetiske virkning af en 40 mg dosis er sammenlignelig med ketorolac 60 mg i.m. eller ketorolac 30 mg i.v. Efter en enkelt dosis er analgesivirkningen afhængig af dosis og klinisk smertemodel og varer fra 6 til mere end 12 timer.

Anvendelse af parecoxib i mere end 3 dage
I de fleste undersøgelser var det hensigten, at parecoxib skulle doseres i op til 3 dage. Data fra 3 randomiserede placebokontrollerede studier, hvor behandling med parecoxib ifølge protokollen var tilladt i > 3 dage, blev samlet og analyseret. I den samlede analyse af 676 patienter fik 318 patienter placebo og 358 patienter parecoxib. Af de patienter, som blev behandlet med parecoxib, fik 317 patienter parecoxib i op til 4 dage, 32 patienter i op til 5 dage, mens kun 8 patienter blev behandlet i op til 6 dage og 1 patient i 7 dage eller derover. Af de patienter, som blev behandlet med placebo, fik 270 patienter placebo i op til 4 dage, 43 patienter i op til 5 dage, mens kun 3 patienter blev behandlet i op

til 6 dage og 2 patienter i 7 dage eller derover. De to grupper havde sammenlignelig demografi. Den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed var 4,1 (0,4) dage for parecoxib og 4,2 (0,5) dage for placebo, og intervallet var på 4-7 dage for parecoxib og 4-9 dage for placebo. Forekomsten af bivirkninger hos patienter, som fik parecoxib i 4-7 dage (median varighed på 4 dage), var lav efter behandlingsdag 3 og svarede til placebo.

Opioid-besparende effekt
I et placebo-kontrolleret forsøg (n=1050) med ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af Dynastat på 40 mg i.v. efterfulgt af 20 mg i.v. 2 gange dagligt i mindst 72 timer som tillæg til standardbehandling, herunder supplerende patientkontrollerede opioider. Reduktion i brugen af opioider i forbindelse med Dynastat-behandling var 7,2 mg på dag 2 og 2,8 mg på dag 3 (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduktion i brugen af opioider var ledsaget af en signifikant reduktion i ubehag af opioidsymptomer rapporteret af patienterne. Der blev påvist øget smertelindring sammenlignet med opioider alene. Der er set tilsvarende observationer i forsøg ved andre kirurgiske indgreb. Der er ingen data, der indikerer, at der samlet er færre bivirkninger forbundet med brugen af paracoxib sammenlignet med placebo, når paracoxib anvendes sammen med opioider.

Gastrointestinale undersøgelser
I korttids-endoskopiundersøgelser (7 dage) med raske unge og ældre (≥65 år) resulterede behandling med Dynastat i en forekomst af endoskopisk observerede gastroduodenale sår eller erosioner (5-21%), der selv om tallet er højere end for placebo (5-12%), er statistisk signifikant lavere end forekomsten observeret med NSAID-præparater (66-90%).

CABG post-operative sikkerhedsundersøgelser
Foruden rutineindberetninger af uønskede hændelser blev præ-definerede kategorier af hændelser, udvalgt af en uafhængig ekspertkomité, undersøgt i 2 placebokontrollerede sikkerhedsundersøgelser, hvor patienterne fik parecoxib i mindst 3 dage og derefter blev skiftet til oral valdecoxib i ialt 10-14 dage. Alle patienter fik standard smertelindringsbehandling under forløbet.
Patienterne fik lav-dosis acetylsalicylsyre forud for randomisering og gennem begge de 2 CABG-undersøgelser.

I den første CABG-undersøgelse evaluerede man patienter, der fik i.v. parecoxib 40 mg 2 gange dagligt i mindst 3 dage, efterfulgt af behandling med valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt (parecoxib/valdecoxib gruppe) (n=311) eller placebo/placebo (n=151) i en 14 dages dobbeltblind, placebo-kontrolleret undersøgelse. 9 præ-definerede uønskede hændelseskategorier blev undersøgt (kardiovaskulære tromboemboliske hændelser, hjertehindebetændelse, debut af eller forværring af kronisk hjerteinsufficiens, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal kompliceret ulcus, større ikke-gastrointestinale blødninger, infektioner, ikke-infektiøse pulmonale komplikationer og død). Der ses en signifikant ($p<0,05$) større hyppighed af kardiovaskulære/tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, iskæmi, cerebrovaskulær hændelse, dybe venetromboser og lungeemboli) i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib end i den placebo/placebo-behandlede gruppe i perioden med i.v.-behandling (henholdsvis 2,2% og 0,0%) og gennem hele behandlingsperioden (henholdsvis 4,8% og 1,3%). Sårkomplikationer efter operation (hyppigst omfattende sternumsår) ses hyppigere i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib.

I den anden CABG-undersøgelse blev 4 præ-definerede hændelseskategorier undersøgt (kardiovaskulær/tromboembolisk hændelse, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal ulcus/blødning, sårkomplikation efter operation). Patienterne blev inden for 24 timer efter CABG-operation randomiseret til: parecoxib initialdosis på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=544) i resten af den 10 dages behandlingsperiode; placebo i.v. blev efterfulgt af oral valdecoxib (n=544): eller placebo i.v. blev efterfulgt af oral placebo (n=548). En signifikant ($p=0,033$) højere hyppighed af hændelser i den kardiovaskulære/tromboemboliske kategori ses i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib (2,0%) end i gruppen behandlet med placebo/placebo (0,5%). I gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses også en øget hyppighed af kardiovaskulære tromboemboliske hændelser sammenlignet med placebo, men forskellen er ikke statistisk signifikant. 3 af de 6 kardiovaskulære tromboemboliske hændelser i gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses i perioden, hvor der behandles med placebo. Disse patienter

fik ikke valdecoxib. Præ-definerede hændelser, der opstod med højeste hyppighed i alle 3 behandlingsgrupper omfatter kategorier af sårkomplikationer efter operation, inklusive dybe operationsinfektioner og sårhelingskomplikationer i sternum.

Der ses ingen signifikante forskelle mellem aktive behandlinger og placebo for de øvrige præ-definerede hændelseskategorier (nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinale ulcus-komplikationer eller sårkomplikationer efter operation).

Almen kirurgi
I en stor undersøgelse (n=1050) ved større ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af parecoxib på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=525) i resten af den 10 dages behandlingsperiode, eller placebo i.v. efterfulgt af oral placebo (n=525). Der ses ingen signifikant forskel i den samlede sikkerhedsprofil, omfattende de 4 præ-definerede hændelseskategorier beskrevet ovenfor i den anden CABG-undersøgelse, ved parecoxib/valdecoxib sammenlignet med placebobehandling hos disse post-operative patienter.

Trombocytundersøgelser
I en række små undersøgelser med gentagne doser til raske unge og ældre forsøgspersoner, havde Dynastat 20 mg eller 40 mg 2 gange dagligt ingen effekt på trombocytaggregation eller blødning sammenlignet med placebo. Hos unge forsøgspersoner havde Dynastat 40 mg 2 gange dagligt ingen klinisk signifikant virkning på acetylsalicylsyremedieret hæmning af trombocytfunktionen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter i.v. eller i.m. injektion omdannes parecoxib hurtigt til valdecoxib, den farmakologisk aktive substans, ved enzymatisk hydrolyse i leveren.

Absorption
Eksponering for valdecoxib efter enkeltdoser af Dynastat målt ved både arealet under plasmakoncentrationskurven vs. tidskurven (AUC) og maksimal koncentration (C_{max}), er omtrent lineær i området af kliniske doser. AUC og C_{max} er efter dosering 2 gange dagligt lineær op til 50 mg i.v. og 20 mg i.m. Valdecoxibs steady state plasmakoncentrationer nås inden for 4 dage ved dosering 2 gange dagligt.

Efter enkeltdoser af parecoxib på 20 mg i.v. og i.m. opnås valdecoxibs C_{max} efter henholdsvis ca. 30 minutter og ca. 1 time. Eksponeringen for valdecoxib var sammenlignelig med hensyn til både AUC og C_{max} efter i.v. og i.m. administration. Efter i.v. eller i.m. administration var eksponering af parecoxib ens, udtrykt i AUC. Efter i.m. dosering var parecoxibs middel C_{max} lavere sammenlignet med i.v. bolus-dosering, hvilket skyldes langsommere ekstravaskulær absorption efter i.m. administration. Disse fald blev ikke betragtet som klinisk vigtige, idet valdecoxibs C_{max} er sammenlignelig efter administration af parecoxib i.m. og i.v.

Fordeling
Valdecoxibs fordelingsvolumen efter i.v. administration er ca. 55 liter. Plasmaproteinbindingen er ca. 98% i koncentrationsområdet opnået ved den højest anbefalede dosis, 80 mg/dag. Valdecoxib, men ikke parecoxib, fordeles i stor udstrækning til erytrocytterne.

Biotransformation
Parecoxib omdannes hurtigt og næsten fuldstændigt til valdecoxib og propionsyre *in vivo* med en plasmahalveringstid på ca. 22 minutter. Elimination af valdecoxib sker ved udbredt levermetabolisme via flere veje inklusive cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP2C9 isoenzymer og glucuronidering (ca. 20%) af sulfonamiddelen. Der er blevet identificeret en hydroxyleret valdecoxibmetabolit i humant plasma (via CYP-vejen), som er aktiv som en COX-2-hæmmer. Den udgør ca. 10% af valdecoxibkoncentrationen; på grund af denne metabolits lave koncentration forventes den ikke at bidrage med en klinisk signifikant effekt efter administration af parecoxib i terapeutiske doser.

Elimination
Valdecoxib udskilles via levermetabolisme, og mindre end 5% uomdannet valdecoxib genfindes i urinen. Der findes intet uomdannet parecoxib i urinen og kun spor i fæces. Ca. 70% af dosis udskilles i urinen som inaktive metabolitter. Valdecoxibs plasmaclearance (CL_p) er ca. 6 l/time. Valdecoxibs eliminationshalveringstid (t½) efter i.v. eller i.m. dosering af parecoxib er ca. 8 timer.

Ældre
Dynastat er givet til 335 ældre patienter (65-96 år) i farmakokinetiske og terapeutiske undersøgelser. Hos raske, ældre forsøgspersoner blev valdecoxibs tilsyneladende orale clearance reduceret med en ca. 40 % højere plasmaeksponering for valdecoxib til følge, sammenlignet med raske, unge forsøgspersoner. Valdecoxibs steady state plamaeksponering hos ældre kvinder justeret for legemsvægt var 16 % højere end hos ældre mænd (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Hos patienter med varierende grader af nyreinsufficiens, som fik 20 mg Dynastat i.v., blev parecoxib hurtigt fjernet fra plasma. Da renal elimination af valdecoxib ikke er en betydende eliminationsvej, ses ingen ændringer i valdecoxibs clearance, selv hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion
Moderat nedsat leverfunktion resulterede ikke i reduceret hastighed eller omfang af omdannelse af parecoxib til valdecoxib. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) bør behandling initieres med halv sædvanlig anbefalet dosis af Dynastat, og den maksimale daglige dosis bør reduceres til 40 mg, da valdecoxib eksponering var mere end fordoblet hos disse patienter (130%). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, og derfor anbefales brugen af Dynastat ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller toksicitet efter gentagne doser ved en eksponering for parecoxib, der er 2 gange den maksimale humane eksponering. Toksicitetsforsøg efter gentagne doser på hunde og rotter viser imidlertid, at den systemiske eksponering for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) er ca. 0,8 gange den systemiske eksponering hos ældre forsøgspersoner ved den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 80 mg dagligt. Højere doser er forbundet med forværring og forsinket helbredelse af hudinfektioner, en effekt der muligvis er forbundet med COX-2-hæmning.

I reproduktionstoksicitetstests forekom incidensen af post-implantationstab, resorptioner og nedsat fostervægt ved doser, som ikke forårsagede maternal toksicitet i kaninforsøg. Der er ikke fundet nogen påvirkninger efter parecoxib af fertiliteten hos han- og hunrotter.

Virkningerne af parecoxib er ikke blevet undersøgt i sengraviditet eller i den præ- og postnatale periode.

En enkeltdosis parecoxib administreret intravenøst til diegivende rotter gav mælkekoncentrationer af parecoxib, valdecoxib og en aktiv valdecoxibmetabolit svarende til koncentrationer i maternel plasma.

Parecoxibs karcinogene potentiale er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumhydrogenphosphat.
Phosphorsyre og/eller natriumhydroxid (til pH-justering).

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Dynastat og opioider bør ikke administreres samtidig i den samme sprøjte.

Brug af Ringer-lactat-injektionsvæske eller Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske til rekonstitution vil medføre udfældning af parecoxib, og det kan derfor **ikke** anbefales.

Brug af vand til injektionsvæsker anbefales **ikke**, da den færdige opløsning ikke vil være isotonisk.

Efter rekonstitution
Dynastat må ikke injiceres i et i.v.-drop, som anvendes til andre lægemidler. I.v.-droppet skal skylles grundigt med en kendt forligelig opløsning (se pkt. 6.6) både inden og efter injektion med Dynastat.

Injektion af det rekonstituerede produkt i i.v.-drop med Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske, eller andre intravenøse væsker, som ikke er nævnt i pkt. 6.6, anbefales ikke, da der kan forekomme udfældning.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for ikke rekonstitueret produkt er 3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet for færdigtilberedt opløsning, som ikke må opbevares i køleskab eller nedfryses, er vist i op til 24 timer ved 25°C. 24 timer skal anses som den maksimale opbevaringstid for rekonstitueret produkt. På grund af den mikrobiologiske infektionsrisiko ved injektionspræparater er det vigtigt, at rekonstitueret opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitution er foretaget under kontrollerede og aseptiske forhold. Medmindre disse forudsætninger er opfyldt, er opbevaringstid og –betingelser før anvendelse på brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst hætteglas (5 ml, type I glas) med en butylgummiprop, lukket med en lilla flip-off-polypropylenhætte på en aluminiumkapsel.

Dynastat leveres i pakninger med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dynastat skal rekonstitueres før anvendelse. Dynastat indeholder ikke konserveringsmidler. Aseptisk teknik skal anvendes ved tilberedningen.

Solvens til rekonstitution
Anbefalet solvens til rekonstitution af Dynastat er:
- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/l (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske

Rekonstitutionsproces
Benyt aseptisk teknik til opløsning af frysetørret parecoxib (som parecoxibnatrium).

Fjern den lilla flip-off kapsel for at afdække den centrale del af 40 mg parecoxib hætteglassets gummiprop. Tag med en steril nål og sprøjte 2 ml forligelig solvens og stik nålen ind gennem gummiproppens centrale del og overfør solvens til 40 mg parecoxib hætteglasset. Opløs pulveret fuldstændigt ved forsigtig svingning og undersøg det rekonstituerede produkt før brug. Hele hætteglassets indhold bør udtages til en enkelt administration.

Efter rekonstitution skal væsken være en klar opløsning. Før indgift skal Dynastat undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder synlige partikler. Dynastat skal indgives senest 24 timer efter rekonstitution (se pkt. 6.3), eller bortskaffes.

Færdigtilberedt opløsning er isotonisk.

Forligelige infusionsvæsker til i.v.-drop
Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Dynastat **kun** injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop med:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/l (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hætteglas med pulver: Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib (som 42,36 mg parecoxibnatrium). Efter rekonstitution er parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret pulver indeholder 40 mg parecoxib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis.

Ved rekonstitution i natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) indeholder Dynastat ca. 0,44 mmol natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).
Hvidt/råhvidt pulver.

Solvens: klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Til kortvarig behandling af postoperative smerter hos voksne.

Beslutningen om at ordinere en selektiv cyklooxygenase-2 (COX-2)-hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering
Den anbefalede dosis er 40 mg indgivet intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) efterfulgt af 20 mg eller 40 mg hver 6.-12. time efter behov. Dosis må ikke overskride 80 mg/dag.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af specifikke COX-2-hæmmere kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Der er begrænset klinisk erfaring med Dynastatbehandling i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Samtidig brug af opioidanalgetika
Opioidanalgetika kan anvendes sammen med parecoxib i en dosis svarende til den, der er anført ovenfor. Parecoxib blev indgivet med et fastsat tidsinterval, mens opioiderne blev indgivet efter behov i alle de kliniske vurderinger.

Ældre
Sædvanligvis er dosisjustering ikke nødvendig til ældre patienter (≥ 65 år). Behandling af ældre patienter, som vejer mindre end 50 kg, bør indledes med halv sædvanlig anbefalet dosis af Dynastat, og maksimal daglig dosis nedsættes til 40 mg (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥10), og det er derfor kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3 og 5.2). Sædvanligvis er dosisjustering til patienter med let nedsat leverfunktion ikke nødvendig (Child-Pugh score 5-6). Behandlingen med Dynastat bør indledes med forsigtighed og med halv sædvanlig anbefalet dosis til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9), og maksimal daglig dosis bør nedsættes til 40 mg.

Nedsat nyrefunktion
Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter, der er disponerede for væskeretention, bør behandling initieres med den laveste anbefalede dosis (20 mg), og patienternes nyrefunktion bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af farmakokinetikken er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-80 ml/min).

Pædiatrisk population
Parecoxibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor anbefales parecoxib ikke til disse patienter.

Administration
Intravenøs bolusinjektion kan gives hurtigt og direkte ind i en vene eller i et eksisterende drop. Intramuskulær injektion bør gives langsomt og dybt i en muskel. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Udfældning kan opstå, når Dynastat blandes i opløsninger med andre lægemidler, og derfor må Dynastat ikke blandes med andre lægemidler, hverken under rekonstitution eller injektion. Hos de patienter, hvor det samme i.v.-drop skal anvendes til injektion af andre lægemidler, skal droppet skylles grundigt med en opløsning af kendt forligelighed før og efter Dynastat-injektion.

Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Dynastat **kun** injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop med følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

I.v.-drop med Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske eller andre intravenøse væsker, som ikke er nævnt ovenfor, anbefales **ikke**, da der kan forekomme udfældning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt tidligere alvorlig lægemiddelallergi af enhver type, især hudreaktioner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eller patienter med kendt overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4 og 4.8).

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har haft bronkospasme, akut rhinitis, nasale polypper, angioødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID-præparater), herunder COX-2-hæmmere.

3. graviditetstrimester og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

Svært nedsat leverfunktion (serum-albumin < 25 g/l eller Child-Pugh score ≥ 10).

Inflammatorisk tarmsygdom.

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).

Behandling af post-operative smerter efter koronar bypassoperation (CABG) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dynastat er undersøgt ved tandkirurgi, ortopædkirurgi, gynækologisk kirurgi (især hysterektomi) og koronar bypassoperation. Der er begrænset erfaring med andre typer kirurgi, f.eks. gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se pkt. 5.1).

Andre administrationsmåder end i.v. og i.m. (f.eks. intra-artikulær, intratekal) er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af parecoxib, andre COX-2-hæmmere og NSAID-præparater, bør patienter, der behandles med parecoxib kontrolleres efter dosisøgning, og ved manglende effektøgning, bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se pkt. 4.2). Der er begrænset klinisk erfaring ved behandling med Dynastat i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de organsystemer, som er nævnt nedenfor, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med parecoxibnatrium bør overvejes.

<u>Hjerte-kar</u>
COX-2-hæmmere har været forbundet med øget risiko for kardiovaskulære og trombotiske uønskede hændelser ved langtidsbehandling. Det nøjagtige omfang af risikoen efter en enkelt dosis er ikke blevet fastlagt. Ligeledes er den nøjagtige behandlingsvarighed, som er forbundet med øget risiko, heller ikke fastlagt.

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med parecoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Der bør tages passende forholdsregler, og seponering af behandlingen med parecoxib bør overvejes, hvis der ses forværring af specifikke kliniske symptomer hos disse patienter. Dynastat er ikke undersøgt ved kardiovaskulær revaskularisation udover koronar bypassopertion (CABG). Undersøgelser på andre former for operationer end CABG omfatter kun patienter med American Society of Anaesthesiology (ASA) Physical Status klasse I-III.

<u>Acetylsalicylsyre og andre NSAID-præparater</u>
På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan COX-2-hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulære tromboemboliske sygdomme. Antitrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed, når Dynastat administreres samtidig med warfarin og andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af parecoxib og andre non-acetylsalicylsyre NSAID-præparater skal undgås.

Dynastat kan maskere feber og andre tegn på inflammation (se pkt. 5.1). Der er i enkelte tilfælde beskrevet en forværring af bløddelsinfektioner i forbindelse med brug af NSAID-præparater og i ikke-kliniske undersøgelser med Dynastat (se pkt. 5.3). Kirurgiske patienter bør holdes under omhyggelig observation for tegn på sårinfektion ved behandling med Dynastat.

Mave-tarm-kanal
Der er set øvre gastrointestinale (GI) komplikationer (perforationer, ulcera eller blødninger (PUB)), nogle med dødelig udgang hos patienter behandlet med parecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID-præparater: ældre, eller patienter med gastrointestinal sygdom, såsom ulceration og gastrointestinal blødning i anamnesen, eller patienter, som samtidigt får acetylsalicylsyre. Lægemidler, der hører under NSAID-præparater, associeres også med øgede gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration med glukokortikoider, eller selektive serotonin-genoptagelseshæmmere, andre antitrombotiske lægemidler, andre NSAID-præparater eller hvis patienten, indtager alkohol. Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), når parecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

Hudreaktioner
Alvorlige hudreaktioner, bl.a. erythema multiforme, dermatitis exfoliativa og Stevens-Johnsons syndrom (nogle af dem fatale) er blevet rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der fik parecoxib. Desuden er der efter markedsføringen af valdecoxib rapporteret fatale tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse hos patienter, der fik valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib), og dette kan ikke udelukkes ved brug af parecoxib (se-pkt. 4.8). Visse NSAID-præparater og selektive COX-2-hæmmere er blevet forbundet med en øget risiko for generaliseret bulløs dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel (GBFDE, *generalized bullous fixed drug eruptions*). Baseret på andre alvorlige hudreaktioner indberettet ved eksponering for celecoxib og valdecoxib kan der forekomme DRESS-syndrom ved eksponering for parecoxib. Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen.

Lægen bør tage passende forholdsregler med hensyn til kontrol for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med behandlingen, f.eks. yderligere patientkontroller. Patienter skal opfordres til omgående at oplyse lægen om enhver form for pludseligt opstående hudreaktioner.

Behandlingen med parecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhinde-affektioner, eller andre tegn på overfølsomhed. Det er kendt, at alvorlige hudreaktioner ses med NSAID inklusive selektive COX-2-hæmmere og andre lægemidler. Rapporteringshyppigheden af alvorlige hudreaktioner synes dog at være højere for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) end for andre selektive COX-2-hæmmere. Patienter, der tidligere har haft allergi over for sulfonamider, kan have større risiko for at få hudreaktioner (se pkt. 4.3). Patienter, der ikke har kendt sulfonamidallergi, kan også have risiko for udvikling af alvorlige hudreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner
Efter markedsføringen af valdecoxib og parecoxib er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og angioødem) (se pkt. 4.8). Nogle af disse reaktioner forekommer hos patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner over for sulfonamider (se pkt. 4.3). Behandlingen med parecoxib bør indstilles ved det første tegn på overfølsomhed.

Tilfælde af alvorlig hypotension kort efter indgivelse af parecoxib er blevet rapporteret efter markedsføringen af parecoxib. Nogle af disse tilfælde er opstået uden andre tegn på anafylaksi. Lægen skal være forberedt på at behandle alvorlig hypotension.

Væskeretention, ødem, nyrer
Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødemer hos patienter, som har fået parecoxib. Derfor bør parecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der har kompromitteret hjertefunktion, ødem i anamnesen, eller andre tilstande, som disponerer for eller forværres af væskeretention, herunder også patienter, der tager diuretika eller som på anden måde har risiko for udvikling af hypovolæmi. Hvis der er kliniske tegn på forværring af tilstanden hos disse patienter, skal der tages passende forholdsregler, herunder seponering af parecoxib.

Akut nyresvigt hos patienter i behandling med parecoxib er rapporteret ved post-marketing overvågning (se pkt. 4.8). Da prostaglandinsyntesehæmning kan medføre forringelse af nyrefunktion og væskeretention, bør der udvises forsigtighed ved administration af Dynastat til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2) eller hypertension, eller til patienter med kompromitteret hjerte- eller leverfunktion eller andre tilstande, som disponerer for væskeretention.

Der bør udvises forsigtighed ved start af behandling med Dynastat til patienter med dehydrering. I sådanne tilfælde anbefales det at rehydrere patienten først, og derefter starte behandling med Dynastat.

Hypertension
Som for alle NSAID kan parecoxib føre til debut af hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsager til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Parecoxib bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension. Blodtrykket bør kontrolleres nøje ved opstart af behandling med parecoxib og under hele behandlingsforløbet. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Nedsat leverfunktion
Dynastat bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse (Child-Pugh score 7-9) (se pkt. 4.2).

Brug sammen med orale antikoagulantia
Samtidig brug af NSAID og orale antikoagulantia øger risikoen for blødning. Orale antikoagulantia inkluderer warfarin/coumarintypen og nye orale antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban) (se pkt. 4.5).

Natriumindhold
Dynastat indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml. dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner
Antikoagulationsbehandling bør monitoreres, især de første dage efter initiering af behandling med Dynastat hos patienter i behandling med warfarin eller andre antikoagulantia, da disse patienter har øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, som får orale antikoagulantia bør derfor kontrolleres nøje med hensyn til protrombintid INR, især i de første dage efter initiering af behandling med parecoxib, eller hvis dosis af parecoxib ændres (se pkt. 4.4).

Dynastat havde ingen effekt på acetylsalicylsyre-medieret hæmning af trombocytaggregation eller blødningstid. Kliniske undersøgelser tyder på, at Dynastat kan gives sammen med lav-dosis acetylsalicylsyre (≤325 mg). I de indsendte kliniske undersøgelser ses, som for andre NSAID-præparater, en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration af lav-dosis acetylsalicylsyre end med brugen af parecoxib alene (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af parecoxib og heparin påvirkede ikke heparins farmakodynamik (aktiveret partiel thromboplastintid) sammenlignet med heparin administreret alene.

Hæmning af prostaglandiner af NSAID, herunder COX-2-hæmmere, kan reducere virkningen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika. Denne interaktion bør overvejes hos patienter, der behandles med parecoxib samtidig med ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika.

Hos ældre patienter, der lider af væskemangel (inklusive patienter i diuretikabehandling), eller som har kompromitteret nyrefunktion, kan samtidig behandling med NSAID-præparater, herunder selektive COX-2-hæmmere, og ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister føre til yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt. Disse virkninger er normalt reversible.

Samtidig administration af disse lægemidler bør derfor ske med forsigtighed. Patienter bør være tilstrækkeligt hydreret, og behovet for monitorering af nyrefunktionen bør vurderes ved initiering af den samtidige behandling og jævnligt derefter.

Det tyder på, at samtidig indgift af NSAID-præparater og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nefrotoksiske virkning af ciclosporin og tacrolimus på grund af NSAIDs påvirkning af renale prostaglandiner. Nyrefunktionen bør monitoreres, når parecoxib og et af disse stoffer gives samtidig.

Dynastat kan administreres sammen med opioidanalgetika. I de kliniske forsøg var det daglige behov for p.n. opioider signifikant reduceret, når opioider blev anvendt sammen med paracoxib.

Andre lægemidlers virkning på parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) farmakokinetik
Parecoxib hydrolyseres hurtigt til den aktive metabolit valdecoxib. Undersøgelser på mennesker har vist, at metaboliseringen af valdecoxib hovedsagelig er medieret af CYP3A4 og 2C9 isoenzymer.

Plasmaeksponering (AUC og C_{max}) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 62% og 19%), når det blev administreret sammen med fluconazol (hovedsagelig en CYP2C9-hæmmer), hvilket viser, at dosis af parecoxib bør reduceres hos de patienter, der er i fluconazolbehandling.

Plasmaeksponering (AUC og C_{max}) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 38% og 24%), når det blev administreret sammen med ketoconazol (CYP3A4-hæmmer). Dosisjustering bør imidlertid ikke generelt være nødvendig hos patienter, der får ketoconazol.

Virkninger af enzyminduktion er ikke undersøgt. Valdecoxibs metabolisme kan øges, når det administreres sammen med enzyminduktorer, såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin eller dexamethason.

Parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) virkning på andre lægemidlers farmakokinetik
Behandling med valdecoxib (40 mg 2 gange dagligt i 7 dage) gav en 3 gange så stor stigning i plasmakoncentrationerne af dextromethorphan (CYP2D6-substrat). Forsigtighed bør derfor udvises, når Dynastat administreres sammen med lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6, og som har et smalt terapeutisk vindue (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaeksponeringen af omeprazol (CYP 2C19-substrat) 40 mg 1 gang dagligt blev øget med 46% efter administration af valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt i 7 dage, mens plasmaeksponeringen af valdecoxib var upåvirket. Disse resultater viser, at selvom valdecoxib ikke metaboliseres af CYP2C19, kan det være en hæmmer af dette isoenzym. Forsigtighed bør derfor udvises ved administration af Dynastat sammen med lægemidler, som er CYP2C19-substrater (f.eks. phenytoin, diazepam eller imipramin).

I to farmakokinetiske interaktionsforsøg med patienter med reumatoid artritis, der fik en stabil ugentlig dosis methotrexat (5-20 mg ugentligt som en enkelt oral eller intramuskulær dosis), havde oralt administreret valdecoxib (10 mg to gange dagligt eller 40 mg 2 gange dagligt) ringe eller ingen virkning på *steady-state*-plasmakoncentrationenerne af methotrexat. Det tilrådes imidlertid at udvise forsigtighed, når methotrexat administreres samtidig med NSAID, da administration af NSAID kan medføre øget plasmaniveau af methotrexat. Passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når parecoxib og methotrexat kombineres.

Samtidig administration af valdecoxib og lithium medførte signifikante fald i lithiums serumclearance (25%) og renale clearance (30%) med en 34% højere serumeksponering sammenlignet med lithium alene. Serumkoncentrationen af lithium bør monitoreres tæt, når behandling med parecoxib initieres eller ændres hos patienter, der behandles med lithium.

Samtidig administration af valdecoxib og glibenclamid (CYP3A4-substrat) påvirkede hverken glibenclamids farmakokinetik (eksponering) eller farmakodynamik (blodsukker og insulinniveauer).

Injicerbare anæstetika
Samtidig administration af parecoxib 40 mg i.v. og propofol (CYP2C9-substrat) eller midazolam (CYP3A4-substrat) påvirker hverken farmakokinetikken (metabolisme og eksponering) eller farmakodynamikken (EEG-påvirkninger, psykomotoriske tests og opvågning fra sedation) for propofol i.v. eller midazolam i.v. Derudover har samtidig administration af valdecoxib ingen klinisk effekt på hepatisk eller intestinal CYP 3A4-medieret metabolisme af oralt administreret midazolam. Administration af 40 mg parecoxib i.v. har ingen signifikant effekt på farmakokinetikken af hverken fentanyl i.v. eller alfentanil i.v. (CYP3A4-substrater).

Inhalationsanæstetika
Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser. I kirurgiske undersøgelser, hvor parecoxib blev administreret præ-operativt, ses ingen tegn på farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner hos patienter, der fik parecoxib og inhalationsanæstesipræparaterne lattergas og isofluran (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet
Brug af Dynastat, og andre lægemidler, som er kendt for at hæmme cyklooxygenase-/prostaglandin-syntesen, anbefales ikke til kvinder, som ønsker at blive gravide (se pkt. 4.3, 5.1 og 5.3).

Ud fra virkningsmekanismen kan anvendelse af NSAID-præparater forsinke eller forhindre ruptur af ovariefollikler, som har været forbundet med reversibel infertilitet hos nogle kvinder. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at undfange, eller som gennemgår fertilitetsundersøgelser, skal seponering af NSAID-præparater, herunder Dynastat, overvejes.

Graviditet
Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af parecoxib til gravide kvinder eller under fødsel. Hæmning af prostaglandinsyntesen kan dog have negativ indvirkning på graviditet. Data fra epidemiologiske forsøg tyder på en øget risiko for abort efter anvendelse af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Hos dyr er det vist, at administration af prostaglandinsyntesehæmmere, herunder parecoxib, resulterer i øget præ- og postimplantationstab og fosterdødelighed (se pkt. 5.1 og 5.3). Fra graviditetens 20. uge og fremefter kan anvendelse af Dynastat medføre oligohydramnios som følge af føtal renal dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter påbegyndt behandling og er oftest reversibelt efter seponering. Desuden har der været rapporter om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvor de fleste tilfælde gik over med seponering af behandlingen. Derfor bør Dynastat ikke anvendes i første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis Dynastat anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller af en kvinde, som er i første eller andet trimester af graviditeten, skal dosis holdes så lav som mulig og varigheden så kort som mulig. Prænatal monitorering for oligohydramnios og konstriktion af ductus arteriosus skal overvejes efter eksponering for Dynastat i adskillige dage fra gestationsuge 20 og fremefter. Dynastat skal seponeres, hvis der ses oligohydramnios eller konstriktion af ductus arteriosus.

I graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:
- kardiopulmonal toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
- Renal dysfunktion (se ovenfor).

I slutningen af graviditeten kan moderen og den nyfødte have risiko for:
- mulig forlængelse af blødningstid, hvilket er en anti-aggregerende virkning, som kan forekomme efter selv meget lave doser.
- hæmning af uteruskontraktioner, hvilket medfører forsinket eller længerevarende aktiv fødsel.

Derfor er Dynastat kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning
Administration af en enkelt dosis parecoxib til ammende kvinder efter kejsersnit medførte overførsel af relativt små mængder parecoxib og dets aktive metabolit valdecoxib til mælken. Dette medførte en

lav relativ dosis hos barnet (ca. 1% af den vægtjusterede maternale dosis). Dynastat må ikke administreres til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, der oplever svimmelhed eller søvnighed efter at have fået Dynastat, bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil
Den mest almindelige bivirkning ved Dynastat er kvalme. De mest alvorlige bivirkninger opstår som ikke almindelige til sjældne, og omfatter kardiovaskulære hændelser som f.eks. myokardieinfarkt og alvorlig hypotension, og overfølsomhedsreaktioner som f.eks. anafylaksi, angioødem og alvorlige hudreaktioner. Efter koronar bypassoperation har patienter, der får Dynastat en øget risiko for uønskede hændelser som f.eks. kardiovaskulære/tromboemboliske hændelser (herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk attak (TIA), lungeembolus og dyb venetrombose; se pkt. 4.3 og 5.1), dybe sårinfektioner og sternale sårhelingskomplikationer.

Bivirkningsliste
Følgende bivirkninger er rapporteret for patienter, som fik parecoxib (N=5.402) i 28 placebo-kontrollerede kliniske forsøg. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er anført som "frekvens ikke kendt", da frekvenser ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data. Inden for hver gruppe er bivirkningerne anført i henhold til MedDRA-terminologi og opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkningsfrekvens				
Meget almindelig (≥1/10)	*Almindelig (≥1/100, <1/10)*	*Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100)*	*Sjælden (≥1/10.000, <1/1000)*	*Ikke kendt*
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Pharyngitis, ostitis alveolaris	Abnorm serøs sekretion i sternumdræn, sårinfektion		
Blod og lymfesystem				
	Anæmi postoperativt	Trombocytopeni		
Immunsystemet				
			Anafylaktoid reaktion	
Metabolisme og ernæring				
	Hypokalæmi	Hyperglykæmi, appetitløshed		
Psykiske forstyrrelser				
	Agitation, insomni			
Nervesystemet				
	Hypæstesi, svimmelhed	Cerebrovaskulær forstyrrelse		
Øre og labyrint				
		Øresmerter		
Hjerte				
		Myokardieinfarkt, bradykardi		Kredsløbskollaps, kronisk

Bivirkningsfrekvens				
				venstresidig hjerteinsufficiens, takykardi
Vasculære sygdomme				
	Hypertension, hypotension	Hypertension (forværret), ortostatisk hypotension		
Meget almindelig (≥1/10)	*Almindelig (≥1/100, <1/10)*	*Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100)*	*Sjælden (≥1/10.000, <1/1000)*	*Ikke kendt*
Luftveje, thorax og mediastinum				
	Respiratorisk insufficiens	Lungeemboli		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen				
kvalme	Abdominal-smerter, opkastning, obstipation, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenal ulcera-tion, gastroøsofageal refluks, mundtørhed, abnorme mave-tarmlyde	Pancreatitis, øsofagitis, ødem i munden (periorale hævelser)	
Hud og subkutane væv				
	Pruritus, hyperhidrose	Blodudtrædning, kløe, urticaria		Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, derma-titis exfoliativa
Knogler, led, muskler og bindevæv				
	Rygsmerter	Artralgi		
Nyrer og urinveje				
	Oliguri		Akut nyresvigt	Nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Perifere ødemer	Asteni, smerter ved injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet		Overfølsomheds-reaktioner omfattende anafylaksi og angioødem
Undersøgelser				
	Serum-kreatininstig-ning	Forhøjet kreatinkinase i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase, forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet serum-carbamid		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
		Komplikationer efter procedure (hud)		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
Efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse rapporteret i forbindelse med brug af valdecoxib og kan ikke udelukkes for parecoxib: (se pkt. 4.4). Derudover er følgende sjældne alvorlige bivirkninger rapporteret i forbindelse med brug af NSAID-præparater og kan ikke udelukkes for Dynastat: bronkospasme og hepatitis.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ifølge rapporter er overdosering med parecoxib forbundet med bivirkninger, som også er set ved anbefalede doser af parecoxib.

I tilfælde af akut overdosering bør patienter have symptomatisk og understøttende behandling. Der er ingen specifikke antidoter. Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib fjernes ikke ved hæmodialyse. Diurese eller alkalisering af urinen er muligvis ikke effektiv på grund af valdecoxibs høje proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, Coxiber, ATC-kode: M01AH04

Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib er inden for det kliniske dosisinterval en oral, selektiv COX-2-hæmmer. Cyklooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 iso-former, COX-1 og COX-2. Det er vist, at COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke klarlagt.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX-1-hæmmende NSAID-præparater og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af tromboemboliske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke tromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er ikke klarlagt.

Parecoxib er blevet anvendt ved en række større og mindre indgreb. Dynastats virkning er fastslået i undersøgelser af smerter efter dentale, gynækologiske (hysterektomi), ortopædiske (knæ- og hofteudskiftning) og koronar bypassoperationer. Den første mærkbare analgetiske virkning indtræder i løbet af 7-13 minutter med klinisk meningsfuld analgesi i løbet af 23-39 minutter og maksimal effekt inden for 2 timer efter administration af enkeltdoser på 40 mg Dynastat i.v. eller i.m. Omfanget af den analgetiske virkning af en 40 mg dosis er sammenlignelig med ketorolac 60 mg i.m. eller ketorolac 30 mg i.v. Efter en enkelt dosis er analgesivirkningen afhængig af dosis og klinisk smertemodel og varer fra 6 til mere end 12 timer.

Anvendelse af parecoxib i mere end 3 dage
I de fleste undersøgelser var det hensigten, at parecoxib skulle doseres i op til 3 dage. Data fra 3 randomiserede placebokontrollerede studier, hvor behandling med parecoxib ifølge protokollen var tilladt i > 3 dage, blev samlet og analyseret. I den samlede analyse af 676 patienter fik 318 patienter placebo og 358 patienter parecoxib. Af de patienter, som blev behandlet med parecoxib, fik 317 patienter parecoxib i op til 4 dage, 32 patienter i op til 5 dage, mens kun 8 patienter blev behandlet i op til 6 dage og 1 patient i 7 dage eller derover. Af de patienter, som blev behandlet med placebo, fik 270 patienter placebo i op til 4 dage, 43 patienter i op til 5 dage, mens kun 3 patienter blev behandlet i op til 6 dage og 2 patienter i 7 dage eller derover. De to grupper havde sammenlignelig demografi. Den

gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed var 4,1 (0,4) dage for parecoxib og 4,2 (0,5) dage for placebo, og intervallet var på 4-7 dage for parecoxib og 4-9 dage for placebo. Forekomsten af bivirkninger hos patienter, som fik parecoxib i 4-7 dage (median varighed på 4 dage), var lav efter behandlingsdag 3 og svarede til placebo.

Opioid-besparende effekt
I et placebo-kontrolleret forsøg (n=1050) med ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af Dynastat på 40 mg i.v. efterfulgt af 20 mg i.v. 2 gange dagligt i mindst 72 timer som tillæg til standardbehandling, herunder supplerende patientkontrollerede opioider. Reduktion i brugen af opioider i forbindelse med Dynastat-behandling var 7,2 mg på dag 2 og 2,8 mg på dag 3 (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduktion i brugen af opioider var ledsaget af en signifikant reduktion i ubehag af opioidsymptomer rapporteret af patienterne. Der blev påvist øget smertelindring sammenlignet med opioider alene. Der er set tilsvarende observationer i forsøg ved andre kirurgiske indgreb. Der er ingen data, der indikerer, at der samlet er færre bivirkninger forbundet med brugen af paracoxib sammenlignet med placebo, når paracoxib anvendes sammen med opioider.

Gastrointestinale undersøgelser
I korttids-endoskopiundersøgelser (7 dage) med raske unge og ældre (≥ 65 år) resulterede behandling med Dynastat i en forekomst af endoskopisk observerede gastroduodenale sår eller erosioner (5-21%), der selv om tallet er højere end for placebo (5-12%), er statistisk signifikant lavere end forekomsten observeret med NSAID-præparater (66-90%).

CABG post-operative sikkerhedsundersøgelser
Foruden rutineindberetninger af uønskede hændelser blev præ-definerede kategorier af hændelser, udvalgt af en uafhængig ekspertkomité, undersøgt i 2 placebokontrollerede sikkerhedsundersøgelser, hvor patienterne fik parecoxib i mindst 3 dage og derefter blev skiftet til oral valdecoxib i ialt 10-14 dage. Alle patienter fik standard smertelindringsbehandling under forløbet.
Patienterne fik lav-dosis acetylsalicylsyre forud for randomisering og gennem begge de 2 CABG-undersøgelser.

I den første CABG-undersøgelse evaluerede man patienter, der fik i.v. parecoxib 40 mg 2 gange dagligt i mindst 3 dage, efterfulgt af behandling med valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt (parecoxib/valdecoxib gruppe) (n=311) eller placebo/placebo (n=151) i en 14 dages dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse. 9 præ-definerede uønskede hændelseskategorier blev undersøgt (kardiovaskulære tromboemboliske hændelser, hjertehindebetændelse, debut af eller forværring af kronisk hjerteinsufficiens, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal kompliceret ulcus, større ikke-gastrointestinale blødninger, infektioner, ikke-infektiøse pulmonale komplikationer og død). Der ses en signifikant ($p<0,05$) større hyppighed af kardiovaskulære/tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, iskæmi, cerebrovaskulær hændelse, dybe venetromboser og lungeemboli) i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib end i den placebo/placebo-behandlede gruppe i perioden med i.v.-behandling (henholdsvis 2,2% og 0,0%) og gennem hele behandlingsperioden (henholdsvis 4,8% og 1,3%). Sårkomplikationer efter operation (hyppigst omfattende sternumsår) ses hyppigere i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib.

I den anden CABG-undersøgelse blev 4 præ-definerede hændelseskategorier undersøgt (kardiovaskulær/tromboembolisk hændelse, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal ulcus/blødning, sårkomplikation efter operation). Patienterne blev inden for 24 timer efter CABG-operation randomiseret til: parecoxib initialdosis på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=544) i resten af den 10 dages behandlingsperiode; placebo i.v. blev efterfulgt af oral valdecoxib (n=544): eller placebo i.v. blev efterfulgt af oral placebo (n=548). En signifikant (p=0,033) højere hyppighed af hændelser i den kardiovaskulære/tromboemboliske kategori ses i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib (2,0%) end i gruppen behandlet med placebo/placebo (0,5%). I gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses også en øget hyppighed af kardiovaskulære tromboemboliske hændelser sammenlignet med placebo, men forskellen er ikke statistisk signifikant. 3 af de 6 kardiovaskulære tromboemboliske hændelser i gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses i perioden, hvor der behandles med placebo. Disse patienter fik ikke valdecoxib. Præ-definerede hændelser, der opstod med højeste hyppighed i alle 3

behandlingsgrupper omfatter kategorier af sårkomplikationer efter operation, inklusive dybe operationsinfektioner og sårhelingskomplikationer i sternum.

Der ses ingen signifikante forskelle mellem aktive behandlinger og placebo for de øvrige præ-definerede hændelseskategorier (nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinale ulcus-komplikationer eller sårkomplikationer efter operation).

Almen kirurgi
I en stor undersøgelse (n=1050) ved større ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af parecoxib på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=525) i resten af den 10 dages behandlingsperiode, eller placebo i.v. efterfulgt af oral placebo (n=525). Der ses ingen signifikant forskel i den samlede sikkerhedsprofil, omfattende de 4 præ-definerede hændelseskategorier beskrevet ovenfor i den anden CABG-undersøgelse, ved parecoxib/valdecoxib sammenlignet med placebobehandling hos disse post-operative patienter.

Trombocytundersøgelser
I en række små undersøgelser med gentagne doser til raske unge og ældre forsøgspersoner, havde Dynastat 20 mg eller 40 mg 2 gange dagligt ingen effekt på trombocytaggregation eller blødning sammenlignet med placebo. Hos unge forsøgspersoner havde Dynastat 40 mg 2 gange dagligt ingen klinisk signifikant virkning på acetylsalicylsyremedieret hæmning af trombocytfunktionen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter i.v. eller i.m. injektion omdannes parecoxib hurtigt til valdecoxib, den farmakologisk aktive substans, ved enzymatisk hydrolyse i leveren.

Absorption
Eksponering for valdecoxib efter enkeltdoser af Dynastat målt ved både arealet under plasmakoncen-trationskurven vs. tidskurven (AUC) og maksimal koncentration (C_{max}), er omtrent lineær i området af kliniske doser. AUC og C_{max} er efter dosering 2 gange dagligt lineær op til 50 mg i.v. og 20 mg i.m. Valdecoxibs steady state plasmakoncentrationer nås inden for 4 dage ved dosering 2 gange dagligt.

Efter enkeltdoser af parecoxib på 20 mg i.v. og i.m. opnås valdecoxibs C_{max} efter henholdsvis ca. 30 minutter og ca. 1 time. Eksponeringen for valdecoxib var sammenlignelig med hensyn til både AUC og C_{max} efter i.v. og i.m. administration. Efter i.v. eller i.m. administration var eksponering af parecoxib ens, udtrykt i AUC. Efter i.m. dosering var parecoxibs middel C_{max} lavere sammenlignet med i.v. bolus-dosering, hvilket skyldes langsommere ekstravaskulær absorption efter i.m. administration. Disse fald blev ikke betragtet som klinisk vigtige, idet valdecoxibs C_{max} er sammenlignelig efter administration af parecoxib i.m. og i.v.

Fordeling
Valdecoxibs fordelingsvolumen efter i.v. administration er ca. 55 liter. Plasmaproteinbindingen er ca. 98% i koncentrationsområdet opnået ved den højest anbefalede dosis, 80 mg/dag. Valdecoxib, men ikke parecoxib, fordeles i stor udstrækning til erytrocytterne.

Biotransformation
Parecoxib omdannes hurtigt og næsten fuldstændigt til valdecoxib og propionsyre *in vivo* med en plasmahalveringstid på ca. 22 minutter. Elimination af valdecoxib sker ved udbredt levermetabolisme via flere veje inklusive cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP2C9 isoenzymer og glucuronidering (ca. 20%) af sulfonamiddelen. Der er blevet identificeret en hydroxyleret valdecoxibmetabolit i humant plasma (via CYP-vejen), som er aktiv som en COX-2-hæmmer. Den udgør ca. 10% af valdecoxib-koncentrationen; på grund af denne metabolits lave koncentration forventes den ikke at bidrage med en klinisk signifikant effekt efter administration af parecoxib i terapeutiske doser.

Elimination
Valdecoxib udskilles via levermetabolisme, og mindre end 5% uomdannet valdecoxib genfindes i urinen. Der findes intet uomdannet parecoxib i urinen og kun spor i fæces. Ca. 70% af dosis udskilles i urinen som inaktive metabolitter. Valdecoxibs plasmaclearance (CL_p) er ca. 6 l/time. Valdecoxibs eliminationshalveringstid (t½) efter i.v. eller i.m. dosering af parecoxib er ca. 8 timer.

Ældre
Dynastat er givet til 335 ældre patienter (65-96 år) i farmakokinetiske og terapeutiske undersøgelser. Hos raske, ældre forsøgspersoner blev valdecoxibs tilsyneladende orale clearance reduceret med en ca. 40 % højere plasmaeksponering for valdecoxib til følge, sammenlignet med raske, unge forsøgspersoner. Valdecoxibs steady state plamaeksponering hos ældre kvinder justeret for legemsvægt var 16 % højere end hos ældre mænd (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion
Hos patienter med varierende grader af nyreinsufficiens, som fik 20 mg Dynastat i.v., blev parecoxib hurtigt fjernet fra plasma. Da renal elimination af valdecoxib ikke er en betydende eliminationsvej, ses ingen ændringer i valdecoxibs clearance, selv hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion
Moderat nedsat leverfunktion resulterede ikke i reduceret hastighed eller omfang af omdannelse af parecoxib til valdecoxib. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) bør behandling initieres med halv sædvanlig anbefalet dosis af Dynastat, og den maksimale daglige dosis bør reduceres til 40 mg, da valdecoxib eksponering var mere end fordoblet hos disse patienter (130%). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, og derfor anbefales brugen af Dynastat ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller toksicitet efter gentagne doser ved en eksponering for parecoxib, der er 2 gange den maksimale humane eksponering. Toksicitetsforsøg efter gentagne doser på hunde og rotter viser imidlertid, at den systemiske eksponering for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) er ca. 0,8 gange den systemiske eksponering hos ældre forsøgspersoner ved den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 80 mg dagligt. Højere doser er forbundet med forværring og forsinket helbredelse af hudinfektioner, en effekt der muligvis er forbundet med COX-2-hæmning.

I reproduktionstoksicitetstests forekom incidensen af post-implantationstab, resorptioner og nedsat fostervægt ved doser, som ikke forårsagede maternal toksicitet i kaninforsøg. Der er ikke fundet nogen påvirkninger efter parecoxib af fertiliteten hos han- og hunrotter.

Virkningerne af parecoxib er ikke blevet undersøgt i sengraviditet eller i den præ- og postnatale periode.

En enkeltdosis parecoxib administreret intravenøst til diegivende rotter gav mælkekoncentrationer af parecoxib, valdecoxib og en aktiv valdecoxibmetabolit svarende til koncentrationer i maternel plasma.

Parecoxibs karcinogene potentiale er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver
Dinatriumhydrogenphosphat.
Phosphorsyre og/eller natriumhydroxid (til pH-justering).

Solvens
Natriumchlorid
Saltsyre eller natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Dynastat og opioider bør ikke administreres samtidig i den samme sprøjte.

Brug af Ringer-lactat-injektionsvæske eller Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske til rekonstitution vil medføre udfældning af parecoxib, og det kan derfor **ikke** anbefales.

Brug af vand til injektionsvæsker anbefales **ikke**, da den færdige opløsning ikke vil være isotonisk.

Efter rekonstitution
Dynastat må ikke injiceres i et i.v.-drop, som anvendes til andre lægemidler. I.v.-droppet skal skylles grundigt med en kendt forligelig opløsning (se pkt. 6.6) både inden og efter injektion med Dynastat.

Injektion af det rekonstituerede produkt i i.v.-drop med Ringer-lactat med 50 mg/ml (5%) glucoseinjektionsvæske, eller andre intravenøse væsker, som ikke er nævnt i pkt. 6.6, anbefales ikke, da der kan forekomme udfældning.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for ikke rekonstitueret produkt er 3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet for færdigtilberedt opløsning, som ikke må opbevares i køleskab eller nedfryses, er vist i op til 24 timer ved 25°C. 24 timer skal anses som den maksimale opbevaringstid for rekonstitueret produkt. På grund af den mikrobiologiske infektionsrisiko ved injektionspræparater er det vigtigt, at rekonstitueret opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitution er foretaget under kontrollerede og aseptiske forhold. Medmindre disse forudsætninger er opfyldt, er opbevaringstid og –betingelser før anvendelse på brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Parecoxibnatrium hætteglas
Farveløst hætteglas (5 ml, type I glas) med en butylgummiprop, lukket med en lilla flip-off-polypropylenhætte på en aluminiumkapsel.

Ampuller med solvens
2 ml ampuller: farveløst neutralt glas, type I.

Dynastat leveres som et sterilt engangshætteglas i pakninger med 2 ml ampuller, der er fyldt med 2 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) (se de forskellige pakningsstørrelser og indhold nedenfor).

Pakningsstørrelser
1 + 1 pakning: indeholder 1 hætteglas med pulver og 1 ampul med solvens.
3 + 3 pakning: indeholder 3 hætteglas med pulver og 3 ampuller med solvens.
5 + 5 pakning: indeholder 5 hætteglas med pulver og 5 ampuller med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dynastat skal rekonstitueres før anvendelse. Dynastat indeholder ikke konserveringsmidler. Aseptisk teknik skal anvendes ved tilberedningen.

Solvens til rekonstitution
Opløs 40 mg Dynastat med 2 ml natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%).

De **eneste** andre forligelige opløsninger til rekonstitution er:
- glucose 50 mg/ml (5%) infusionsvæske
- natriumchlorid 4,5 mg/l (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske

Rekonstitutionsproces
Benyt aseptisk teknik til opløsning af frysetørret parecoxib (som parecoxib).
Fjern den lilla flip-off kapsel for at afdække den centrale del af 40 mg parecoxib hætteglassets gummiprop. Tag med en steril nål og sprøjte 2 ml forligelig solvens og stik nålen ind gennem gummiproppens centrale del og overfør solvens til 40 mg parecoxib hætteglasset. Opløs pulveret fuldstændigt ved forsigtig svingning og undersøg det rekonstituerede produkt før brug. Hele hætteglassets indhold bør udtages til en enkelt administration.

Efter rekonstitution skal væsken være en klar opløsning. Før indgift skal Dynastat undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder synlige partikler. Dynastat skal indgives senest 24 timer efter rekonstitution (se pkt. 6.3), eller bortskaffes.

Færdigtilberedt opløsning er isotonisk.

Forligelige infusionsvæsker til i.v.-drop
Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Dynastat **kun** injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop med:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/l (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/006
EU/1/02/209/007
EU/1/02/209/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2002
Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER SÆRLIGE BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE: 40 mg hætteglas

TEKST PÅ ÆSKEN – EU/1/02/209/005

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret injektionsvæske indeholder 40 mg parecoxib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dinatriumhydrogenphosphat, phosphorsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Rekonstitueret lægemiddel skal anvendes straks (op til 24 timer hvis fremstillet aseptisk), og må ikke nedfryses eller opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution. Yderligere information om opbevaring findes i indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dynastat 40 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET: 40 mg

TEKST TIL HÆTTEGLAS ETIKET – EU/1/02/209/005

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Dynastat 40 mg pulver til injektion
parecoxib
i.v./i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE: 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

TEKST PÅ ÆSKEN – EU/1/02/209/006

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret injektionsvæske indeholder 40 mg parecoxib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dinatriumhydrogenphosphat, phosphorsyre, natriumhydroxid.

2 ml solvens ampul indeholder natriumchlorid, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas og 1 ampul med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Rekonstitueret lægemiddel skal anvendes straks (op til 24 timer hvis fremstillet aseptisk), og må ikke nedfryses eller opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution. Yderligere information om opbevaring findes i indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dynastat 40 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE: 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

TEKST PÅ ÆSKEN – EU/1/02/209/007

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret injektionsvæske indeholder 40 mg parecoxib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dinatriumhydrogenphosphat, phosphorsyre, natriumhydroxid.

2 ml solvens ampul indeholder natriumchlorid, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

3 hætteglas og 3 ampuller med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Rekonstitueret lægemiddel skal anvendes straks (op til 24 timer hvis fremstillet aseptisk), og må ikke nedfryses eller opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution. Yderligere information om opbevaring findes i indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dynastat 40 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE: 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

TEKST PÅ ÆSKEN – EU/1/02/209/008

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret injektionsvæske indeholder 40 mg parecoxib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dinatriumhydrogenphosphat, phosphorsyre, natriumhydroxid.

2 ml solvens ampul indeholder natriumchlorid, saltsyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

5 hætteglas og 5 ampuller med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Rekonstitueret lægemiddel skal anvendes straks (op til 24 timer hvis fremstillet aseptisk), og må ikke nedfryses eller opbevares i køleskab.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution. Yderligere information om opbevaring findes i indlægssedlen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/209/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dynastat 40 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET: 40 mg

TEKST TIL HÆTTEGLAS - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 og EU/1/02/209/008

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Dynastat 40 mg pulver til injektion
parecoxib
i.v./i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENS AMPUL ETIKET: 2 ml

TEKST TIL AMPUL ETIKET - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 og EU/1/02/209/008

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%)

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Solvens til Dynastat 40 mg

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dynastat 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Dynastat
3. Sådan skal De bruge Dynastat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dynastat indeholder det aktive stof parecoxib.

Dynastat bruges til korttidsbehandling af smerter hos voksne efter operation. Dynastat tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes COX-2-hæmmere (en forkortelse af *cyklo-oxygenase-2-hæmmere*). Smerter og hævelser kan sommetider skyldes nogle stoffer i kroppen, som kaldes *prostaglandiner*. Dynastat virker ved at mindske antallet af disse prostaglandiner.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Dynastat

Brug ikke Dynastat
- hvis De er allergisk over for parecoxib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis De har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion (især alvorlig hudreaktion) over for et lægemiddel
- hvis De har haft en overfølsomhedsreaktion over for den gruppe lægemidler, der kaldes ”sulfonamider” (f.eks. visse antibiotika, der bruges til at behandle infektioner med)
- hvis De for tiden har mavesår, sår på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen
- hvis De har haft en allergisk reaktion mod acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen) eller andre COX-2-hæmmere. Reaktionerne efter at have taget disse lægemidler kan omfatte hvæsende vejrtrækning (bronkospasmer), alvorligt tilstoppet næse, hudkløe, udslæt eller hævelser i ansigtet, læber eller tunge, andre allergiske reaktioner eller polypper i næsen
- hvis De er mere end 6 måneder henne i graviditeten
- hvis De ammer
- hvis De har en alvorlig leverlidelse
- hvis De har tarmbetændelse (ulcerøs colitis eller Crohns sygdom)
- hvis De har hjertesvigt
- hvis De i nær fremtid skal have foretaget en hjerteoperation eller en operation i en pulsåre (inklusive ethvert indgreb i koronararterien)
- hvis De har fået diagnosticeret hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom, f.eks. hvis De har haft et hjertetilfælde, slagtilfælde, forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen (TIA =

transitorisk iskæmisk attack) eller tilstopning af blodårerne til hjertet eller hjernen, eller har fået foretaget en ballonudvidelse eller en by-passoperation
- hvis De har haft problemer med blodomløbet (perifer arteriel sygdom).

Fortæl straks Deres læge eller sygeplejerske, hvis noget af ovenstående gælder for Dem, idet De i givet fald ikke vil få injektionen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Brug ikke Dynastat, hvis De tidligere har haft mavesår, sår på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen.

Brug ikke Dynastat, hvis De har en svær leversygdom.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, før De får Dynastat:
- hvis De tidligere har haft mavesår, hul på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen
- hvis De har haft en hudreaktion (f.eks. udslæt, nældefeber, papler, blærer, røde striber) med et hvilket som helst lægemiddel
- hvis De tager acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen)
- hvis De ryger eller drikker alkohol
- hvis De har diabetes
- hvis De har angina, blodpropper, højt blodtryk eller forhøjet kolesterol
- hvis De tager blodpladehæmmende behandling
- hvis De har væskeansamlinger (ødemer)
- hvis De har lever- eller nyresygdomme
- hvis De er dehydreret – dette kan være tilfældet, hvis De har haft diarré eller opkastning eller ikke har været i stand til at drikke væske
- hvis De har en infektion, da lægemidlet kan skjule feber (som er et tegn på infektion)
- hvis De bruger lægemidler for at nedsætte blodets evne til at størkne (f.eks. warfarin/warfarin-lignende antikoagulerende lægemidler eller nye antikoagulerende lægemidler, f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban)
- hvis De bruger lægemidler, der kaldes kortikosteroider (f.eks. prednison)
- hvis De tager en klasse af lægemidler til behandling af depression, der kaldes selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (f.eks. sertralin)

Dynastat kan give forhøjet blodtryk eller forværre eksisterende for højt blodtryk, som kan medføre flere bivirkninger forbundet med hjertesygdom. Deres læge vil muligvis måle Deres blodtryk, mens De er i behandling med Dynastat.

Der kan forekomme potentielt livstruende hududslæt ved brug af Dynastat, og behandlingen skal afbrydes ved det første tegn på hududslæt, blærer og afskalning af huden, sår på slimhinder eller et hvilket som helst andet tegn på overfølsomhed. Hvis De udvikler udslæt eller andre symptomer i hud eller slimhinder (f.eks. på indersiden af kinderne eller læberne), skal De straks søge lægehjælp og fortælle, at De tager dette lægemiddel.

Børn og unge
Børn og unge under 18 år må ikke få Dynastat.

Brug af andre lægemidler sammen med Dynastat
Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Lægemidler kan somme tider påvirke virkningen af andre lægemidler. Deres læge vil muligvis nedsætte mængden af Dynastat eller af andre lægemidler, eller det kan være nødvendigt, at De tager et andet lægemiddel. Det er især vigtigt at nævne:
- Acetylsalicylsyre eller andre antiinflammatoriske lægemidler
- Fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner

- ACE-hæmmere, angiotensin-II-hæmmere, betablokkere og diuretika – anvendes mod forhøjet blodtryk og hjertelidelser
- Ciclosporin eller tacrolimus – anvendes efter transplantationer
- Warfarin – eller andre warfarin-lignende lægemidler, som anvendes for at hindre blodet i at størkne, herunder nyere lægemidler som apixaban, dabigatran og rivaroxaban.
- Lithium – anvendes til behandling af depression
- Rifampicin – anvendes mod bakterielle infektioner
- Antiarytmika – anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- Phenytoin eller carbamazepin – anvendes mod epilepsi
- Methotrexat – anvendes mod leddegigt og kræft
- Diazepam – anvendes som beroligende og mod angst
- Omeprazol – anvendes til behandling af mavesår

Graviditet, amning og frugtbarhed
- Dynastat må ikke anvendes, hvis De er i de sidste 3 måneder af graviditeten, da det kan skade Deres ufødte barn eller medføre problemer ved fødslen. Det kan medføre nyre- og hjerteproblemer hos Deres ufødte barn. Det kan påvirke Deres og Deres barns blødningstendens og medføre, at fødslen går i gang senere eller varer længere end forventet. Dynastat må ikke anvendes i de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt og tilrådes af lægen. Hvis De har brug for behandling i denne periode, eller mens De forsøger at blive gravid, skal den lavest mulige dosis anvendes i den kortest mulige periode. Hvis Dynastat anvendes i mere end et par dage fra graviditetens uge 20 og fremefter, kan det medføre nyreproblemer hos Deres ufødte barn, som kan føre til en lav mængde fostervand (oligohydramnios) eller indsnævring af et blodkar (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis De har brug for behandling i mere end et par dage, vil lægen muligvis anbefale yderligere overvågning.
- De må ikke få Dynastat, **hvis De ammer**, da små mængder Dynastat går over i mælken.
- NSAID-præparater, herunder Dynastat, kan gøre det sværere at blive gravid. De skal fortælle det til lægen, hvis De har planer om at blive gravid, eller hvis De har problemer med at blive gravid.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller sygeplejersken til råds, før De tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, hvis injektionen gør Dem svimmel eller træt. Lad vær med at arbejde med værktøj eller maskiner, før De føler Dem normal igen.

Dynastat indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge Dynastat

En læge eller en sygeplejerske vil give Dem Dynastat. Lægen/sygeplejersken vil opløse pulveret, inden de giver Dem injektionen enten i en vene eller i en muskel. Injektionen kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i et eksisterende intravenøst drop (en tynd slange, der løber ind i en vene) eller det kan gives langsomt og dybt i en muskel. De vil kun få Dynastat i korte perioder og kun til smertelindring.

Den sædvanlige begyndelsesdosis er 40 mg.
Det er muligt, at De får endnu en dosis – enten 20 mg eller 40 mg – 6-12 timer efter den første dosis.

De vil højest få 80 mg i løbet af 24 timer.

Nogle personer kan få lavere doser:
- Personer med leverproblemer

- Personer med alvorlige nyreproblemer
- Personer over 65 år, der vejer mindre end 50 kg
- Personer, der tager fluconazol.

Hvis Dynastat bruges sammen med stærke smertestillende lægemidler (såkaldte opioidanalgetika) som f.eks. morphin, vil De få samme dosis, som anført ovenfor.

Hvis De har fået for meget Dynastat, kan De få bivirkninger, som er set ved anbefalede doser.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Dynastat og fortæl straks Deres læge:
- hvis De får udslæt eller sårdannelse på et vilkårligt sted på kroppen (f.eks. hud, mund, øjne, ansigt, læber eller tunge) eller ethvert andet tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt, hævelse i ansigtet, læber eller tunge, som giver hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær eller synkebesvær (kan være livstruende) – dette opstår **sjældent**
- hvis De får hævelser, blæredannelse eller afskalning af huden – hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke
- hudreaktioner kan optræde når som helst, men optræder hyppigst i løbet af den første måned af behandlingen. Hyppigheden af disse rapporter synes at være højere for valdecoxib, et lægemiddel, der er i familie med parecoxib, end for andre COX-2-hæmmere
- hvis De får gulsot (huden eller det hvide i øjnene bliver gult)
- hvis De får tegn på blødning fra maven eller tarmen, f.eks. har sort eller blodig afføring eller blodig opkastning.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
- Kvalme.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
- Ændringer i blodtrykket (kan blive højt eller lavt)
- Rygsmerter
- Ankler, ben og fødder kan hæve (væskeansamling)
- Nedsat følsomhed i huden for smerte og berøring
- Opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, oppustethed og luft i maven
- Blodprøver kan vise en unormal nyrefunktion
- Uro og besvær med at sove
- Svimmelhed
- Blodmangel, ændringer i de røde blodlegemer, som kan give træthed og åndenød
- Ondt i halsen eller åndedrætsbesvær (åndenød)
- Kløe
- Nedsat urinudskillelse
- Infektion i kæben (betændelse og smerte efter tandudtrækning)
- Øget svedtendens
- Lavt indhold af kalium ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
- Hjerteanfald
- Der er risiko for cerebrovaskulær sygdom, f.eks. slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald (forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen)/mindre slagtilfælde eller hjertekramper, eller nedsat blodtilførsel til hjertet og hjernen
- Blodprop i lungerne

- Forværring af forhøjet blodtryk
- Sår i fordøjelseskanalen, kronisk sure opstød
- Langsommere puls
- Lavt blodtryk når De rejser Dem op fra siddende stilling
- Blodprøver kan vise en unormal leverfunktion
- Blå mærker pga. en nedsat mængde blodplader
- Betændelse i operationssår, unormalt flåd fra operationssår
- Misfarvning af huden eller blå mærker
- Komplikationer ved heling af sår efter operationer
- Højt sukkerindhold i blodet
- Smerter eller reaktion ved injektionsstedet
- Kløe eller kløende udslæt (nældefeber)
- Appetitløshed
- Ledsmerter
- Forhøjet niveau af blodenzymer i blodprøver, der tyder på skader eller stress på hjerte, hjerne eller muskelvæv
- Mundtørhed
- Muskelsvaghed
- Ørepine
- Unormale lyde fra maven.

Sjældne bivirkninger: **kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer**
- Akut nyresvigt
- Hepatitis (leverbetændelse)
- Betændelse i spiserøret (oesophagus)
- Betændelse i bugspytkirtlen (kan give mavesmerter).

Ikke kendt: frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data
- Kollaps på grund af alvorligt nedsat blodtryk
- Hjertesvigt
- Nyresvigt
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Kortåndethed.

Indberetning af bivirkninger
Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen, før det bliver blandet.

Det anbefales, at Dynastat anvendes så hurtigt som muligt efter, at det er blevet blandet med solvens, selv om det kan opbevares, hvis instruktionen i slutningen af denne indlægsseddel følges meget nøje.

Injektionsvæsken skal være en klar farveløs væske. **Hvis der er partikler** i injektionsvæsken, eller hvis pulveret eller opløsningen er misfarvet, må opløsningen ikke anvendes.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dynastat indeholder:

- Aktivt stof: parecoxib (som parecoxibnatrium). Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er koncentrationen af parecoxib 20 mg/ml. Efter rekonstitution med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) indeholder Dynastat ca. 0,44 mEq natrium pr. hætteglas.

- Øvrige indholdsstoffer:

- Dinatriumhydrogenphosphat
  Phosphorsyre og/eller natriumhydroxid (kan være tilsat for pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser
Dynastat er et hvidt/off-white pulver.
Pulveret findes i farveløse hætteglas af glas (5 ml) med en prop, lukket med en lilla aftagelig plasthætte på en aluminiumskapsel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgien.

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel:-+49 (0)30 550055-51000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+ 44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}
De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dosering: Den anbefalede dosis er 40 mg indgivet intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) efterfulgt af 20 mg eller 40 mg hver 6.-12. time efter behov. Dosis må ikke overskride 80 mg/dag. I.v. bolus-injektion kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i en eksisterende i.v.-adgang. I.m. injektion skal gives langsomt og dybt i musklen.

Der er begrænset klinisk erfaring med Dynastatbehandling i mere end 3 dage.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af selektive cyklooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere kan øges med dosis og behandlingsvarighed, skal den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes.

Tilfælde af alvorlig hypotension kort efter indgivelse af parecoxib er blevet rapporteret efter markedsføringen af parecoxib. Nogle af disse tilfælde er opstået uden andre tegn på anafylaksi. Lægen skal være forberedt på at behandle alvorlig hypotension.

Administration ved intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) injektion. I.m. injektion skal gives langsomt og dybt i en muskel, og i.v. bolus-injektion kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i et eksisterende drop.

Administration ud over i.v. eller i.m.
Andre administrationsmåder end i.v. og i.m. (f.eks. intra-artikulær, intratekal) er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Solvens til rekonstitution
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Det må kun rekonstitueres i en af følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%) eller
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske

Følgende opløsninger **kan ikke** anvendes til rekonstitution:

- Brug af Ringer-lactat-injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) i Ringer-lactat-injektionsvæske til rekonstitution vil få parecoxib til at udfælde fra opløsningen, og det kan derfor **ikke** anbefales.
- Brug af vand til injektionsvæsker til rekonstitution anbefales ikke, da den opnåede opløsning **ikke** er isotonisk.

Rekonstitutionsproces
Benyt aseptisk teknik til opløsning af frysetørret parecoxib (som parecoxibnatrium).
40 mg hætteglas: Fjern den lilla flip-off-hætte for at afdække den centrale del af 40 mg parecoxib hætteglassets gummiprop. Tag med en steril nål og sprøjte 2 ml forligelig solvens og stik nålen ind gennem gummiproppens centrale del og overfør solvens til 40 mg parecoxib hætteglasset.

Opløs pulveret fuldstændigt ved forsigtig svingning, og undersøg det rekonstituerede produkt før brug.

Den rekonstituerede injektionsvæske må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar eller indeholder synlige partikler.

Hele hætteglassets indhold bør udtages til en enkelt administration. Hvis en dosis mindre end 40 mg skal anvendes, skal overskydende lægemiddel smides væk.

Forligelighed ved i.v.-drop
Udfældning kan opstå, hvis Dynastat blandes i opløsninger med andre lægemidler, og derfor må Dynastat ikke blandes med andre lægemidler, hverken under rekonstitution eller injektion. Hos de patienter, hvor det samme i.v.-drop anvendes til at injicere andre lægemidler, skal i.v.-droppet skylles grundigt med en kendt forligelig opløsning både før og efter injektion med Dynastat.

Efter rekonstitution med forligelig solvens må Dynastat kun injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop indeholdende følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

Det anbefales ikke at injicere det rekonstituerede produkt i et i.v.-drop til glucose 50 mg/ml (5%) i Ringer-lactat-injektionsvæske, eller andre i.v.-opløsninger, som ikke er nævnt i dette afsnit, da dette kan føre til udfældning fra opløsningen.

Opløsningen er kun beregnet til engangsbrug og må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Kemisk og fysisk stabilitet for færdigtilberedt opløsning er vist i op til 24 timer ved 25°C. 24 timer skal anses som den maksimale opbevaringstid for rekonstitueret produkt. På grund af den mikrobiologiske infektionsrisiko ved injektionspræparater er det vigtigt, at rekonstitueret opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitution er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Medmindre disse forudsætninger er opfyldt, er opbevaringstid og –betingelser før anvendelse på brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved 25°C.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dynastat 40 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
parecoxib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Dynastat
3. Sådan skal De bruge Dynastat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dynastat indeholder det aktive stof parecoxib.

Dynastat bruges til korttidsbehandling af smerter hos voksne efter operation. Dynastat tilhører en lægemiddelgruppe, der kaldes COX-2-hæmmere (en forkortelse af *cyklo-oxygenase-2-hæmmere*). Smerter og hævelser kan sommetider skyldes nogle stoffer i kroppen, som kaldes *prostaglandiner*. Dynastat virker ved at mindske antallet af disse prostaglandiner.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Dynastat

Brug ikke Dynastat
- hvis De er allergisk over for parecoxib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis De har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion (især alvorlig hudreaktion) over for et lægemiddel
- hvis De har haft en overfølsomhedsreaktion over for den gruppe lægemidler, der kaldes ”sulfonamider” (f.eks. visse antibiotika, der bruges til at behandle infektioner med)
- hvis De for tiden har mavesår, sår på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen
- hvis De har haft en allergisk reaktion mod acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen) eller andre COX-2-hæmmere. Reaktionerne efter at have taget disse lægemidler kan omfatte hvæsende vejrtrækning (bronkospasmer), alvorligt tilstoppet næse, hudkløe, udslæt eller hævelser i ansigtet, læber eller tunge, andre allergiske reaktioner eller polypper i næsen
- hvis De er mere end 6 måneder henne i graviditeten
- hvis De ammer
- hvis De har en alvorlig leverlidelse
- hvis De har tarmbetændelse (ulcerøs colitis eller Crohns sygdom)
- hvis De har hjertesvigt
- hvis De i nær fremtid skal have foretaget en hjerteoperation eller en operation i en pulsåre (inklusive ethvert indgreb i koronararterien)
- hvis De har fået diagnosticeret hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom, f.eks. hvis De har haft et hjertetilfælde, slagtilfælde, forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen (TIA =

transitorisk iskæmisk attack) eller tilstopning af blodårerne til hjertet eller hjernen, eller har fået foretaget en ballonudvidelse eller en by-passoperation
- hvis De har haft problemer med blodomløbet (perifer arteriel sygdom).

Fortæl straks Deres læge eller sygeplejerske, hvis noget af ovenstående gælder for Dem, idet De i givet fald ikke vil få injektionen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Brug ikke Dynastat, hvis De tidligere har haft mavesår, sår på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen.

Brug ikke Dynastat, hvis De har en svær leversygdom.

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, før De får Dynastat:

- hvis De tidligere har haft mavesår, hul på tarmen eller blødning fra maven eller tarmen
- hvis De tager acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen)
- hvis De har haft en hudreaktion (f.eks. udslæt, nældefeber, papler, blærer, røde striber) med et hvilket som helst lægemiddel
- hvis De ryger eller drikker alkohol
- hvis De har diabetes
- hvis De har angina, blodpropper, højt blodtryk eller forhøjet kolesterol
- hvis De tager blodpladehæmmende behandling
- hvis De har væskeansamlinger (ødemer)
- hvis De har lever- eller nyresygdomme
- hvis De er dehydreret – dette kan være tilfældet, hvis De har haft diarré eller opkastning eller ikke har været i stand til at drikke væske
- hvis De har en infektion, da lægemidlet kan skjule feber (som er et tegn på infektion)
- hvis De bruger lægemidler for at nedsætte blodets evne til at størkne (f.eks. warfarin/warfarin-lignende antikoagulerende lægemidler eller nye antikoagulerende lægemidler, f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban).
- hvis De bruger lægemidler, der kaldes kortikosteroider (f.eks. prednison)
- hvis De tager en klasse af lægemidler til behandling af depression, der kaldes selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (f.eks. sertralin)

Dynastat kan give forhøjet blodtryk eller forværre eksisterende for højt blodtryk, som kan medføre flere bivirkninger forbundet med hjertesygdom. Deres læge vil muligvis måle Deres blodtryk, mens De er i behandling med Dynastat.

Der kan forekomme potentielt livstruende hududslæt ved brug af Dynastat, og behandlingen skal afbrydes ved det første tegn på hududslæt, blærer og afskalning af huden, sår på slimhinder eller et hvilket som helst andet tegn på overfølsomhed. Hvis De udvikler udslæt eller andre symptomer i hud eller slimhinder (f.eks. på indersiden af kinderne eller læberne), skal De straks søge lægehjælp og fortælle, at De tager dette lægemiddel.

Børn og unge
Børn og unge under 18 år må ikke få Dynastat.

Brug af andre lægemidler sammen med Dynastat
Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Lægemidler kan somme tider påvirke virkningen af andre lægemidler. Deres læge vil muligvis nedsætte mængden af Dynastat eller af andre lægemidler, eller det kan være nødvendigt, at De tager et andet lægemiddel. Det er især vigtigt at nævne:
- Acetylsalicylsyre eller andre antiinflammatoriske lægemidler

- Fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner
- ACE-hæmmere, angiotensin-II-hæmmere, betablokkere og diuretika – anvendes mod forhøjet blodtryk og hjertelidelser
- Ciclosporin eller tacrolimus – anvendes efter transplantationer
- Warfarin – eller andre warfarin-lignende lægemidler, som anvendes for at hindre blodet i at størkne, herunder nyere lægemidler som apixaban, dabigatran og rivaroxaban
- Lithium – anvendes til behandling af depression
- Rifampicin – anvendes mod bakterielle infektioner
- Antiarytmika – anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- Phenytoin eller carbamazepin – anvendes mod epilepsi
- Methotrexat – anvendes mod leddegigt og kræft
- Diazepam – anvendes som beroligende og mod angst
- Omeprazol – anvendes til behandling af mavesår

Graviditet, amning og frugtbarhed

- Dynastat må ikke anvendes, hvis De er i de sidste 3 måneder af graviditeten, da det kan skade Deres ufødte barn eller medføre problemer ved fødslen. Det kan medføre nyre- og hjerteproblemer hos Deres ufødte barn. Det kan påvirke Deres og Deres barns blødningstendens og medføre, at fødslen går i gang senere eller varer længere end forventet. Dynastat må ikke anvendes i de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt og tilrådes af lægen. Hvis De har brug for behandling i denne periode, eller mens De forsøger at blive gravid, skal den lavest mulige dosis anvendes i den kortest mulige periode. Hvis Dynastat anvendes i mere end et par dage fra graviditetens uge 20 og fremefter, kan det medføre nyreproblemer hos Deres ufødte barn, som kan føre til en lav mængde fostervand (oligohydramnios) eller indsnævring af et blodkar (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis De har brug for behandling i mere end et par dage, vil lægen muligvis anbefale yderligere overvågning.
- De må ikke få Dynastat, **hvis De ammer**, da små mængder Dynastat går over i mælken.
- NSAID-præparater, herunder Dynastat, kan gøre det sværere at blive gravid. De skal fortælle det til lægen, hvis De har planer om at blive gravid, eller hvis De har problemer med at blive gravid.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller sygeplejersken til råds, før De tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, hvis injektionen gør Dem svimmel eller træt. Lad vær med at arbejde med værktøj eller maskiner, før De føler Dem normal igen.

Dynastat indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, og er derfor praktisk taget natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge Dynastat

En læge eller en sygeplejerske vil give Dem Dynastat. Lægen/sygeplejersken vil opløse pulveret, inden de giver Dem injektionen enten i en vene eller i en muskel. Injektionen kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i et eksisterende intravenøst drop (en tynd slange, der løber ind i en vene) eller det kan gives langsomt og dybt i en muskel. De vil kun få Dynastat i korte perioder og kun til smertelindring.

Den sædvanlige begyndelsesdosis er 40 mg.
Det er muligt, at De får endnu en dosis – enten 20 mg eller 40 mg – 6-12 timer efter den første dosis.

De vil højest få 80 mg i løbet af 24 timer.

Nogle personer kan få lavere doser:
- Personer med leverproblemer
- Personer med alvorlige nyreproblemer
- Personer over 65 år, der vejer mindre end 50 kg
- Personer, der tager fluconazol.

Hvis Dynastat bruges sammen med stærke smertestillende lægemidler (såkaldte opioidanalgetika) som f.eks. morphin, vil De få samme dosis, som anført ovenfor.

Hvis De har fået for meget Dynastat, kan De få bivirkninger, som er set ved anbefalede doser.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Dynastat og fortæl straks Deres læge:
- hvis De får udslæt eller sårdannelse på et vilkårligt sted på kroppen (f.eks. hud, mund, øjne, ansigt, læber eller tunge) eller ethvert andet tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt, hævelse i ansigtet, læber eller tunge, som giver hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær eller synkebesvær (kan være livstruende) – dette opstår **sjældent**
- hvis De får hævelser, blæredannelse eller afskalning af huden – hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke
- hudreaktioner kan optræde når som helst, men optræder hyppigst i løbet af den første måned af behandlingen. Hyppigheden af disse rapporter synes at være højere for valdecoxib, et lægemiddel, der er i familie med parecoxib, end for andre COX-2-hæmmere
- hvis De får gulsot (huden eller det hvide i øjnene bliver gult)
- hvis De får tegn på blødning fra maven eller tarmen, f.eks. har sort eller blodig afføring eller blodig opkastning.

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
- Kvalme.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
- Ændringer i blodtrykket (kan blive højt eller lavt)
- Rygsmerter
- Ankler, ben og fødder kan hæve (væskeansamling)
- Nedsat følsomhed i huden for smerte og berøring
- Opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, oppustethed og luft i maven
- Blodprøver kan vise en unormal nyrefunktion
- Uro og besvær med at sove
- Svimmelhed
- Blodmangel, ændringer i de røde blodlegemer, som kan give træthed og åndenød
- Ondt i halsen eller åndedrætsbesvær (åndenød)
- Kløe
- Nedsat urinudskillelse
- Infektion i kæben (betændelse og smerte efter tandudtrækning)
- Øget svedtendens
- Lavt indhold af kalium ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Hjerteanfald
- Der er risiko for cerebrovaskulær sygdom, f.eks. slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald (forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen), mindre slagtilfælde eller hjertekramper, eller nedsat blodtilførsel til hjertet og hjernen
- Blodprop i lungerne
- Forværring af forhøjet blodtryk
- Sår i fordøjelseskanalen, kronisk sure opstød
- Langsommere puls
- Lavt blodtryk når De rejser Dem op fra siddende stilling
- Blodprøver kan vise en unormal leverfunktion
- Blå mærker pga. en nedsat mængde blodplader
- Betændelse i operationssår, unormalt flåd fra operationssår
- Misfarvning af huden eller blå mærker
- Komplikationer ved heling af sår efter operationer
- Højt sukkerindhold i blodet
- Smerter eller reaktion ved injektionsstedet
- Kløe eller kløende udslæt (nældefeber)
- Appetitløshed
- Ledsmerter
- Forhøjet niveau af blodenzymer i blodprøver, der tyder på skader eller stress på hjerte, hjerne eller muskelvæv
- Mundtørhed
- Muskelsvaghed
- Ørepine
- Unormale lyde fra maven.

Sjældne bivirkninger: **kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer**

- Akut nyresvigt
- Hepatitis (leverbetændelse)
- Betændelse i spiserøret (oesophagus)
- Betændelse i bugspytkirtlen (kan give mavesmerter).

Ikke kendt: frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Kollaps på grund af alvorligt nedsat blodtryk
- Hjertesvigt
- Nyresvigt
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Kortåndethed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen, før det bliver blandet.

Det anbefales, at Dynastat anvendes så hurtigt som muligt efter, at det er blevet blandet med solvens, selv om det kan opbevares, hvis instruktionen i slutningen af denne indlægsseddel følges meget nøje.

Injektionsvæsken skal være en klar farveløs væske. **Hvis der er partikler** i injektionsvæsken, eller hvis pulveret eller opløsningen er misfarvet, må opløsningen ikke anvendes.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dynastat indeholder:

- Aktivt stof: parecoxib (som parecoxibnatrium). Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter rekonstitution med 2 ml solvens er koncentrationen af parecoxib 20 mg/ml. Efter rekonstitution med natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9%) indeholder Dynastat ca. 0,44 mEq natrium pr. hætteglas.

- Øvrige indholdsstoffer:

  Pulver
  Dinatriumhydrogenphosphat
  Phosphorsyre og/eller natriumhydroxid (kan være tilsat for pH-justering).

  Solvens
  Natriumchlorid
  Saltsyre eller natriumhydroxid (kan være tilsat for pH-justering)
  Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser
Dynastat er et hvidt/off-white pulver.
Pulveret findes i farveløse hætteglas af glas (5 ml) med en prop, lukket med en lilla aftagelig plasthætte på en aluminiumskapsel.
Solvens findes i farveløse neutale glasampuller (2 ml).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgien.

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel:+49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}
De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dosering: Den anbefalede dosis er 40 mg indgivet intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) efterfulgt af 20 mg eller 40 mg hver 6.-12. time efter behov. Dosis må ikke overskride 80 mg/dag. I.v. bolus-injektion kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i en eksisterende i.v.-adgang. I.m. injektion skal gives langsomt og dybt i musklen.

Der er begrænset klinisk erfaring med Dynastatbehandling i mere end 3 dage.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af selektive cyklooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere kan øges med dosis og behandlingsvarighed, skal den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes.

Tilfælde af alvorlig hypotension kort efter indgivelse af parecoxib er blevet rapporteret efter markedsføringen af parecoxib. Nogle af disse tilfælde er opstået uden andre tegn på anafylaksi. Lægen skal være forberedt på at behandle alvorlig hypotension.

Administration ved intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) injektion. I.m. injektion skal gives langsomt og dybt i en muskel, og i.v. bolus-injektion kan gives hurtigt og direkte i en vene eller i et eksisterende drop.

Administration ud over i.v. eller i.m.
Andre administrationsmåder end i.v. og i.m. (f.eks. intra-artikulær, intratekal) er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Solvens til rekonstitution
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler. Det må kun rekonstitueres i en af følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%) eller
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske

Følgende opløsninger **kan ikke** anvendes til rekonstitution:

- Brug af Ringer-lactat-injektionsvæske eller glucose 50 mg/ml (5%) i Ringer-lactat-injektionsvæske til rekonstitution vil få parecoxib til at udfælde fra opløsningen, og det kan derfor **ikke** anbefales.
- Brug af vand til injektionsvæsker til rekonstitution anbefales ikke, da den opnåede opløsning **ikke** er isotonisk.

Rekonstitutionsproces
Benyt aseptisk teknik til opløsning af frysetørret parecoxib (som parecoxibnatrium).
40 mg hætteglas: Fjern den lilla flip-off-hætte for at afdække den centrale del af 40 mg parecoxib hætteglassets gummiprop. Tag med en steril nål og sprøjte 2 ml forligelig solvens og stik nålen ind gennem gummiproppens centrale del og overfør solvens til 40 mg parecoxib hætteglasset.

Opløs pulveret fuldstændigt ved forsigtig svingning, og undersøg det rekonstituerede produkt før brug.

Den rekonstituerede injektionsvæske må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar eller indeholder synlige partikler.

Hele hætteglassets indhold bør udtages til en enkelt administration. Hvis en dosis mindre end 40 mg skal anvendes, skal overskydende lægemiddel smides væk.

Forligelighed ved i.v.-drop
Udfældning kan opstå, hvis Dynastat blandes i opløsninger med andre lægemidler, og derfor må Dynastat ikke blandes med andre lægemidler, hverken under rekonstitution eller injektion. Hos de patienter, hvor det samme i.v.-drop anvendes til at injicere andre lægemidler, skal i.v.-droppet skylles grundigt med en kendt forligelig opløsning både før og efter injektion med Dynastat.

Efter rekonstitution med forligelig solvens må Dynastat kun injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.-drop indeholdende følgende:

- natriumchloridinjektions-/infusionsvæske 9 mg/ml (0,9%)
- glucoseinfusionsvæske 50 mg/ml (5%)
- natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 50 mg/ml (5%) injektions-/infusionsvæske eller
- Ringer-lactat-injektionsvæske

Det anbefales ikke at injicere det rekonstituerede produkt i et i.v.-drop til glucose 50 mg/ml (5%) i Ringer-lactat-injektionsvæske, eller andre i.v.-opløsninger, som ikke er nævnt i dette afsnit, da dette kan føre til udfældning fra opløsningen.

Opløsningen er kun beregnet til engangsbrug og må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Kemisk og fysisk stabilitet for færdigtilberedt opløsning er vist i op til 24 timer ved 25°C. 24 timer skal anses som den maksimale opbevaringstid for rekonstitueret produkt. På grund af den mikrobiologiske infektionsrisiko ved injektionspræparater er det vigtigt, at rekonstitueret opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitution er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Medmindre disse forudsætninger er opfyldt, er opbevaringstid og –betingelser før anvendelse på brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved 25°C.