

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib (sem 42,36 mg parecoxibnatríum) til blöndunar. Styrkur parecoxibs eftir blöndun er 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af uppleystu lyfi innihalda 40 mg af parecoxib.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti.

Eftir blöndun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn inniheldur Dynastat um það bil 0,44 mmól af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).
Hvítt til beinhvítt þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til skammtímameðferðar við verkjum eftir aðgerð hjá fullorðnum.

Ákvörðun um að ávísa sérhæfðum cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemli skal grundvallast á mati á heildaráhættu hvers sjúklings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 40 mg í bláæð (i.v.) eða í vöðva (i.m.) og síðan 20 mg eða 40 mg á 6 til 12 klst. fresti eftir þörfum, mest 80 mg/sólarhring.

Nota skal lyfið í eins stuttan tíma og mögulegt er og í minnsta virka sólarhringsskammti, þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum með COX-2 sértækum hemlum getur aukist með stærri skömmtum og lengd útsetningar. Takmörkuð klínísk reynsla er af Dynastat meðferð umfram þrjá daga (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun með sterkum (opioid) verkjalyfjum

Nota má sterk (opioid) verkjalyf samtímis parecoxibi, í skömmtum eins og lýst er í málsgreininni hér fyrir ofan. Í öllu klínísku mati var parecoxib gefið með ákveðnu millibili en sterk (opioid) verkjalyf voru gefin eftir þörfum.

Aldraðir

Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Hjá öldruðum sjúklingum sem vega innan við 50 kg skal þó hefja meðferð með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts Dynastat og minnka hámarks sólarhringsskammt í 40 mg (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 10) sem er því frábending (sjá kafla 4.3 og 5.2). Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6). Hefja skal meðferð með Dynastat gætilega og með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) og minnka skal hámarks sólarhringskammt í 40 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða hjá sjúklingum sem getur verið hætt við vökvasöfnun skal paracoxib meðferð hafin með minnsta ráðlagða skammti (20 mg) og hafa skal náð eftirlit með nýrnastarfsemi sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á grundvelli lyfjahvarfa þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-80 ml/mín.).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun parecoxibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun parecoxib hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

I.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar. I.m. inndælingu skal gefa hægt og djúpt í vöðvann. Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

Útfelling getur myndast ef Dynastat er blandað í lausn með öðrum lyfjum og því má ekki blanda Dynastat öðrum lyfjum hvorki við blöndun eða inndælingu. Ef nota á sama æðalegg hjá sjúklingi fyrir gjöf annars lyfs verður að skola æðalegginn vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat með samrýmanlegri lausn.

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má **einungis** gefa Dynastat með i.v. eða i.m. inndælingu eða í æðaleggi sem um flæðir einhver eftirtalinn lausna:

- natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn;
- glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn;
- natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/ innrennslislyf, lausn;
- ringerlaktat stungulyf, lausn.

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir hér að ofan, er **ekki** ráðlögð þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um alvarlegt ofnæmi af einhverjum toga, sérstaklega viðbrögð frá húð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni), húðþekjudrepslos, regnbogaroði eða sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir sulfónamíðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Virkt magasár eða blæðingar í meltingarvegi.

Saga um berkjukrampa, bráða nefslímubólgu, sepa í nefslímhúð (nasal polyps), ofsabjúg, ofsakláða eða önnur ofnæmisviðbrögð eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar á meðal COX-2 hemla.

Síðasti þriðjungur meðgöngu og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (albúmín í sermi < 25 g/l eða Child-Pugh gildi ≥ 10).

Bólgujúkdómur í görnum.

Hjartabilun (NYHA II-IV).

Meðferð við verkjum eftir kransæðahjáveituaðgerð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Staðfestur hjartasjúkdómur vegna blóðþurrðar, sjúkdómur í útlægum slagæðum og/eða heilaeðasjúkdómur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun Dynastat hefur verið rannsökuð við munnhols-, bæklunar-, kvensjúkdóma- (einkum legnám) og kransæðahjáveituaðgerðir. Takmörkuð reynsla er í tengslum við aðrar aðgerðir, til dæmis meltingarfæra- og þvagfæraaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Aðrar íkomuleiðir en í bláæð eða í vöðva (t.d. í lið eða í mænuvökva) hafa ekki verið rannsakaðar og ekki ætti að nota þær.

Fylgjast ætti náið með sjúklingum eftir að skammtar parecoxibs eru auknir, þar sem aukaverkanir geta hugsanlega aukist eftir stóra skammta parecoxibs, annarra COX-2 hemla og bólgueyðandi gigtarlyfja og hugleiða ætti önnur meðferðarúrræði ef verkun eykst ekki (sjá kafla 4.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af meðferð með Dynastat lengur en í þrjú daga (sjá kafla 5.1).

Ef einhver af neðangreindum aukaverkunum kemur fram eða versnar hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, á að gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta eigi meðferð með parecoxibi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því nánast natríumsnautt.

Hjarta og æðakerfi

Við langtíma notkun hafa COX-2 hemlar verið tengdir aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og segareki (thrombotic event). Nákvæmt umfang áhættu tengt stakskammti hefur ekki verið ákvarðað, né nákvæm meðferðarlengd tengd aukinni áhættu.

Sjúklinga sem eru með mikilvæga áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) á ekki að meðhöndla með parecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 5.1).

Gera á viðeigandi ráðstafanir og hugleiða hvort hætta eigi meðferð parecoxibs ef klínísk merki um versnun sérstakra klínískra einkenna koma fram hjá þessum sjúklingum.

Dynastat hefur ekki verið rannsakað í öðrum æðaaðgerðum en kransæðahjáveituaðgerðum.

Þátttakendur í rannsóknum á öðrum skurðaðgerðum en kransæðahjáveituaðgerð voru eingöngu sjúklingar sem tilheyrðu flokki I-III skv. flokkun „American Society of Anaesthesiology Physical Status Class“.

Asetýlsalisílsýra og önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna þess að COX-2 hemlar hafa ekki áhrif á blóðflögur koma þeir ekki í stað asetýlsalisílsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við hjarta- og æðasjúkdómum. Þess vegna á ekki að hætta blóðþynningarmeðferð (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar þegar Dynastat er gefið samtímis warfarini og öðrum segavarnarlyfjum til inntöku (sjá kafla 4.5). Forðast skal notkun parecoxibs samtímis öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum sem ekki eru aspirín.

Dynastat getur dulið hækkaðan líkamshita og önnur merki um bólgu (sjá kafla 5.1). Í einstökum tilvikum hefur verið lýst versnun sýkinga í mjúkvefjum í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og í rannsóknum á Dynastat, öðrum en klínískum (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar og

fylgjast með skurðsári með tilliti til vísbendinga um sýkingu hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð og fá Dynastat.

Meltingarfæri

Hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með parecoxibi hafa komið fram kvillar í efra hluta meltingarvegar (gatmyndun, sár eða blæðingar) og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru í sérstakri hættu á að fá einkenni frá efri hluta meltingarvegar í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja þ.e. aldraðir, eða sjúklingar með sögu um meltingarfærasjúkdóm á borð við sáramyndun og magablæðingar eða sjúklingar sem taka asetýlsalisýlsýru samtímis. Flokkur bólgueyðandi gigtarlyfja tengist einnig auknum fylgikvillum í meltingarvegi þegar þeir eru gefnir samhliða sykurstæringum, sérhæfðum serótíninendurupptökuheimum (SSRI-heimum), öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum, öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum eða sjúklingum sem neyta áfengis. Enn frekari hættu er á að fram komi aukaverkanir frá meltingarfærum (sár í meltingarvegi eða aðrir fylgikvillar í meltingarvegi) þegar parecoxib er notað á sama tíma og asetýlsalisýlsýra (jafnvel í litlum skömmtum).

Húðviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á húð, þ.m.t. regnbogaroða (erythema multiforme), skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) og Stevens-Johnson heilkenni (í sumum tilfellum banvænt) hjá sjúklingum sem nota parecoxib. Eftir markaðssetningu hefur að auki verið greint frá banvænu húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) hjá sjúklingum sem nota valdecoxib (virka umbrotsefni parecoxibs) og ekki er hægt að útiloka hjá sjúklingum sem nota parecoxib (sjá kafla 4.8). DRESS heilkenni getur komið fram við útsetningu fyrir parecoxibi byggt á öðrum alvarlegum húðviðbrögðum sem greint hefur verið frá við útsetningu fyrir celecoxibi og valdecoxibi. Sjúklingar virðast vera í mestri hættu á að fá þessar aukaverkanir í byrjun meðferðar og í flestum tilvikum hafa áhrifin byrjað að koma fram á fyrsta mánuði meðferðar.

Læknir á að fylgjast með húðbreytingum sem verða á meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að hafa samstundis samband við lækni ef húðbreytingar koma fram.

Hætta skal notkun parecoxibs strax og fram koma fyrstu merki um húðútbrot, breytingar í slímhimnu eða einhver önnur merki um ofnæmi. Þekkt er að alvarleg áhrif á húð hafa komið fram í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja þar með taldir sérhæfðir COX-2 hemlar og önnur lyf. Skráðar alvarlegar aukaverkanir á húð virðast hinsvegar vera algengari eftir notkun valdecoxibs (virka umbrotsefni parecoxibs) en eftir notkun annarra sérhæfðra COX-2 hemla. Vera má að sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum séu í meiri hættu hvað varðar áhrif á húð (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem eru ekki með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum geta líka verið í hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir á húð.

Ofnæmi

Eftir markaðssetningu valdecoxibs og parecoxibs hefur verið greint frá ofnæmi (bráðafnæmi og ofsabjúg) (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum hefur verið um að ræða sjúklinga með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun parecoxibs strax og fram koma fyrstu merki um ofnæmi.

Eftir markaðssetningu parecoxibs hefur verið tilkynnt um tilvik alvarlegs lágþrýstings skömму eftir gjöf parecoxibs. Sum þessara tilvika hafa orðið án annarra einkenna bráðafnæmis. Læknar ættu að vera undir það búnir að meðhöndla alvarlegan lágþrýsting.

Vökvasöfnun og bjúgur, nýru

Eins og við á um önnur lyf sem hindra myndun prostaglandína hefur verið greint frá tilfellum um vökvasöfnun og bjúg hjá sjúklingum sem taka parecoxib. Því skal gæta varúðar við notkun parecoxibs hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi, bjúg eða annað sjúkdómsástand sem útsetur þá fyrir vökvasöfnun eða veldur versnun vökvasöfnunar, þ.m.t. sjúklingum sem eru á þvagræsandi meðferð eða eru af öðrum ástæðum í hættu á minnkun blóðrúmmáls. Ef klínísk einkenni um versnun koma fram hjá þessum sjúklingum skal gera viðeigandi ráðstafanir þ.m.t. að hætta notkun parecoxibs.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðri nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu parecoxib (sjá kafla 4.8). Vegna þess að hömlun á nýmyndun prostaglandína getur leitt til versnunar nýrnastarfsemi og til vökvasöfnunar, skal gæta varúðar þegar Dynastat er gefið sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2) eða háþrýsting og sjúklingum með skerta hjarta- eða lifrarstarfsemi eða sem af öðrum orsökum er hætt við vökvasöfnun.

Í upphafi meðferðar með Dynastat skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru með vessaþurrð. Í slíkum tilvikum er mælt með því að sjúklingunum sé fyrst gefinn vökvi (rehydrated) og meðferð með Dynastat síðan hafin.

Háþrýstingur

Eins og við á um öll bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) getur parecoxib leitt til háþrýstings eða versnunar á háþrýstingi sem þegar er til staðar sem í báðum tilfellum getur leitt til aukinnar tíðni aukaverkana á hjarta og æðar. Gæta skal varúðar við notkun parecoxibs hjá sjúklingum með háþrýsting. Fylgjast skal náið með blóðþrýstingi í upphafi meðferðar með parecoxibi og meðan á henni stendur. Ef blóðþrýstingur hækkar verulega skal ihuga aðra meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Nota á Dynastat með varúð handa sjúklingum sem eru með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) (sjá kafla 4.2).

Notkun með segavarnarlyfjum til inntöku

Samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja til inntöku og segavarnarlyfja eykur hættu á blæðingu. Segavarnarlyf til inntöku eru m.a. lyf af warfarín-/kúmaríngerð og ný segavarnarlyf til inntöku (t.d. apixaban, dabigatran og rivaroxaban) (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Fylgjast skal með segavarnarmeðferð, einkum fyrstu dagana eftir að meðferð með Dynastat hefst hjá sjúklingum sem nota warfarín eða önnur segavarnarlyf, vegna þess að þessir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá blæðingafylgikvilla. Þess vegna á að fylgjast náið með prótrombín tíma (INR) hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf til inntöku, einkum á fyrstu dögnum eftir að meðferð með parecoxibi hefst eða skömmtum parecoxibs er breytt (sjá kafla 4.4).

Dynastat hafði hvorki áhrif á hömlun blóðflagnasamloðunar sem verður fyrir tilstilli asetýlsalisýlsýru né blæðingatíma. Klínískar rannsóknir benda til þess að gefa megí Dynastat samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru (≤ 325 mg). Rannsóknir sýna aukna hættu á sáramyndun í meltingarvegi og öðrum aukaverkunum frá meltingarvegi þegar parecoxib, sem og önnur bólgueyðandi gigtarlyf, eru notuð á sama tíma og litlir skammtar af asetýlsalisýlsýru samanborið við parecoxib eitt og sér (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun parecoxibs og heparíns hafði ekki áhrif á lyfhrif heparíns (blóðstorknunartími [activated partial thromboplastin time]), samanborið við heparín eitt og sér.

Hömlun prostaglandína með bólgueyðandi gigtarlyfjum, þ.m.t. COX-2 hemlum, getur dregið úr áhrifum ACE-hemla, angíótensín-II blokka, beta-blokka og þvagræsilyfja. Hafa skal þessa milliverkun í huga hjá sjúklingum sem fá parecoxib samtímis ACE-hemlum, angíótensín II blokkum, beta-blokkum og þvagræsilyfjum.

Hjá sjúklingum sem eru aldraðir, vökvaskertir (þ.m.t. sjúklingar sem fá meðferð með þvagræsilyfjum) eða með skerta nýrnastarfsemi getur samtímis gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja, þ.m.t. sértækra COX-2 hemla, og ACE-hemla eða angíótensín-II blokka valdið frekari versnun nýrnastarfsemi, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnabilun. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka.

Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja. Sjúklingar skulu fá nægan vökva og meta skal nauðsyn þess að fylgjast með nýrnastarfsemi þegar samtímis meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Á það hefur verið bent að samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og ciclosporins eða tacrolimus kunnir að auka eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru vegna áhrifa bólgueyðandi gigtarlyfja á prostaglandín í nýrum. Fylgjast á með nýrnastarfsemi þegar parecoxib er gefið samtímis öðru hvoru þessara lyfja.

Nota má Dynastat samtímis sterkum (opioid) verkjalyfjum. Í klínískum rannsóknum minnkaði dagleg þörf á sterkum (opioid) verkjalyfjum marktækt þegar þau voru gefin samtímis parecoxibi.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf parecoxibs (eða valdecoxibs sem er virkt umbrotsefni þess)

Parecoxib umbreytist hratt fyrir tilstilli vatnsrofs, í virka umbrotsefnið valdecoxib. Rannsóknir hjá mönnum sýndu að umbrot valdecoxibs verða að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og 2C9 ísóensíma.

Útsetning plasma (AUC og C_{max}) fyrir valdecoxibi jókst (62% og 19%, talið í sömu röð) þegar það var gefið samtímis fluconazoli (sem er einkum CYP2C9 hemill) og gefur það til kynna að minnka skuli skammt parecoxibs hjá þeim sjúklingum sem eru í meðferð með fluconazoli.

Útsetning plasma (AUC og C_{max}) fyrir valdecoxibi jókst (38% og 24%, talið í sömu röð) þegar það var gefið samtímis ketoconazoli (CYP3A4 hemill) en almennt ætti þó ekki að þurfa að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með ketoconazoli.

Áhrif ensímhvötunar hafa ekki verið rannsökuð. Vera má að umbrot valdecoxibs aukist við samtímis notkun ensímhvetjandi lyfja, til dæmis rifampicins, phenytoins, carbamazepins og dexamethasons.

Áhrif parecoxibs (eða valdecoxibs sem er virkt umbrotsefni þess) á lyfjahvörf annarra lyfja

Meðferð með valdecoxibi (40 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga) leiddi til 3-földunar plasmáþéttu dextromethorphan (hvarfefni CYP2D6). Því skal gæta varúðar við samtímis notkun Dynastat og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 og hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. flecainid, propafenon, metoprolol).

Útsetning plasma fyrir omeprazoli (hvarfefni CYP2C19) 40 mg einu sinni á sólarhring, jókst um 46% eftir gjöf valdecoxibs 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga, en útsetning plasma fyrir valdecoxibi breyttist ekki. Þessar niðurstöður benda til þess að enda þótt valdecoxib umbroti ekki fyrir tilstilli CYP2C19 kunnir það að vera hemill þessa ísóensíms. Því skal gæta varúðar þegar Dynastat er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að eru hvarfefni CYP2C19 (t.d. phenytoin, diazepam og imipramin).

Í tveimur milliverkanarannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki, sem fengu fastan skammt af methotrexati einu sinni í viku (5-20 mg/viku sem einn skammt til inntöku eða í vöðva), hafði valdecoxib til inntöku (10 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring) lítil eða engin áhrif á plasmáþéttu methotrexats við jafnvægi. Hins vegar skal gæta varúðar þegar methotrexat er gefið samtímis bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar sem gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja getur leitt til aukinnar plasmáþéttu methotrexats. Leggja skal mat á fullnægjandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar parecoxib og methotrexat eru gefin samtímis.

Samtímis notkun valdecoxibs og litíums dró marktækt úr sermisúthreinsun (25%) og nýrnaúthreinsun (30%) litíums og varð útsetning sermis 34% meiri en þegar litíum var gefið eitt og sér. Fylgjast á náið með sermisþéttu litíums í upphafi meðferðar með parecoxibnatrium og þegar meðferð með parecoxibi er breytt, hjá sjúklingum sem nota litíum.

Samtímis notkun valdecoxibs og glibenclamids (hvarfefni CYP3A4) hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf (útsetning) né lyfhrif (blóðsykur og insúlínildi) glibenclamids.

Svæfingalyf til inndælingar

Notkun parecoxibs 40 mg i.v. samtímis propofoli (CYP2C9 hvarfefni) eða midazolami (CYP3A4 hvarfefni) hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf (umbrot og útsetning) né lyfhrif (áhrif á heilarafrit, skynhreyfipróf og vöknun úr slævingu) i.v. propofols eða i.v. midazolams. Því til viðbótar hafði samtímis gjöf valdecoxibs engin klínískt marktæk áhrif á umbrot inntekins midazolams, fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og görnum. i.v. gjöf parecoxibs 40 mg hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf i.v. fentanylis og i.v. alfentanylis (sem eru CYP3A4 hvarfefni).

Svæfingalyf til innöndunar

Engar formlegar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar. Í rannsóknum í tengslum við aðgerðir, þar sem parecoxib var gefið fyrir aðgerð, sáust engar vísbendingar um milliverkanir á lyfhrif hjá sjúklingum sem fengu parecoxib og köfnunarefnisoxíð eða isofluran sem eru svæfingalyf til innöndunar (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Parecoxib er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað á síðasta þriðjungi meðgöngu, vegna þess að það getur, svo sem önnur lyf sem vitað er að hamla prostaglandin valdið ótímabærri lokun slagæðaráss (ductus arteriosus) og legtrekðu (uterine inertia) (sjá kafla 4.3, 5.1 og 5.3).

Notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu getur valdið vanstarfsemi nýrna hjá fósturunni, sem getur valdið minnkuðu rúmmáli legvatns eða legvatnsþurrð í alvarlegum tilvikum. Slík áhrif geta komið fram skömmu eftir að meðferð hefst og eru yfirleitt afturkræf. Fylgjast á vel með rúmmáli legvatns hjá þunguðum konum sem fá bólgueyðandi gigtarlyf.

Dynastat má ekki nota á þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun parecoxibs á meðgöngu eða við fæðingu. Hins vegar getur hömlun á myndun prostaglandína haft skaðleg áhrif á þungun. Upplýsingar úr faraldsfræðirannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti eftir notkun hemla fyrir myndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að gjöf á hemlum fyrir myndun prostaglandína, þ.m.t. parecoxib, hefur leitt til aukinnar tíðni fósturláta hjá dýrum, fyrir og eftir hreiðrun, og dauða fósturvísa (sjá kafla 5.1 og 5.3). Því skal ekki nota Dynastat á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Þegar konum með börn á brjósti var gefinn stakur skammtur af parecoxib eftir keisaraskurð leiddi það til þess að lítið magn af parecoxib og virka umbrotsefninu valdecoxib barst í brjóstamjólk, sem varð til þess að barnið fékk í sig hlutfallslega lítinn skammt (u.þ.b. 1% af skammti móður, leiðréttum miðað við líkamspyngd). Ekki ætti að nota Dynastat handa konum sem hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Ekki er mælt með Dynastat fremur en öðrum lyfjum sem vitað er að hamla cyclooxygenasa/nýmyndun prostaglandína, handa konum sem hyggjast verða þungaðar (sjá kafla 4.3, 5.1 og 5.3).

Verkunarháttur bólgueyðandi gigtarlyfja kann að fresta eða koma í veg fyrir rof á eggþúum sem hefur verið tengt við afturkræfa ófrjósemi hjá sumum konum. Hafa skal í huga að hætta meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum, þ.m.t. Dynastat, hjá konum sem eiga í erfiðleikum með að verða þungaðar eða konum sem gangast undir frjósemisrannsóknir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju eftir gjöf Dynastat ættu hvorki að aka bifreið né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkun af Dynastat er ógleði. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru sjaldgæfar eða mjög sjaldgæfar og meðal þeirra eru hjarta- og æðakvillar, svo sem hjartaáfall og alvarlegur háþrýstingur, og ofnæmisviðbrögð, svo sem bráðafnæmi, ofsabjúgur og alvarleg húðviðbrögð. Eftir kransæðahjáveituaðgerð eru sjúklingar sem fá Dynastat í meiri hættu á að fá aukaverkanir, svo sem hjarta- og æðasjúkdóma/segarek (þ.m.t. hjartadrep, heilablóðfall/skammvinnt blóðþurrðarkast, lungnasegarek og segamyndun í djúpum æðum (sjá kafla 4.3 og 5.1), djúpa sýkingu í skurðsárum og fylgikvilla í bringubeinssári.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirtaldar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu parecoxib (N=5.402) í 28 klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp með „tíðni ekki þekkt“, þar sem ekki er hægt að áætla tíðni þeirra út frá fyrirliggjandi upplýsingum. Í hverjum tíðniflokki eru aukaverkanir taldar upp með MedDRA heitum og eru þær alvarlegustu taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana				
<i>Mjög algengar</i> (≥1/10)	<i>Algengar</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Sjaldgæfar</i> (≥1/1.000 til <1/100)	<i>Mjög sjaldgæfar</i> (≥1/10.000 til <1/1.000)	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>				
	Kokbólga, tannholubeinbólga (alveolar osteitis)	Óeðlilegt, sermiskent brottrennsli úr bringubeinssári, sýking í sári		
<i>Blóð og eitlar</i>				
	Blóðleysi í kjölfar aðgerðar	Blóðflagnafæð		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
			Bráðafnæmisviðbragð	
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Blóðkalíumlækkun	Blóðsykurshækkun, lystarleysi		
<i>Geðræn vandamál</i>				
	Æsingur, svefnleysi			
<i>Taugakerfi</i>				
	Tilfinningadoði (hypoesthesia), sundl	Heilaeðakvilli		
<i>Eyru og vöfundarhús</i>				
		Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				
		Hjartadrep, hægtaktur		Blóðrásarbilun, blóðríkishjartabilun, hraðtaktur
<i>Æðar</i>				
	Háþrýstingur, lágþrýstingur	Háþrýstingur (versnun), réttstöðublóðþrýstingsfall		

Tíðni aukaverkana				
<i>Mjög algengar</i> (≥1/10)	<i>Algengar</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Sjaldgæfar</i> (≥1/1.000 til <1/100)	<i>Mjög sjaldgæfar</i> (≥1/10.000 til <1/1.000)	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>				
	Skert öndun	Lungnasegarek		Mæði
<u>Meltingarfæri</u>				
Nausea	Kviðverkur, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur	Maga- og skeifugarnarsár, vélindabakflæði, munnþurrkur, óeðlilegt garnagaul	Brisbólga, vélindabólga, munnbjúgur (bólga í kringum munn)	
<u>Húð og undirhúð</u>				
	Kláði, óeðlilega mikil svitamyndun	Flekkblæðingar, útbrot, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróði, skinnflagningsbólga
<u>Stoðkerfi og bandvefur</u>				
	Bakverkur	Liðverkir		
<u>Nýru og þvagfæri</u>				
	Þvagþurrð		Bráð nýrnabilun	Nýrnabilun
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>				
	Bjúgur á útlimum	Þróttleysi, verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað		Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi og ofsabjúgur
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>				
	Aukið kreatínín í blóði	Aukning á kreatínínasa í blóði, aukning á laktatdehýdrogenasa í blóði, aukið SGOT, aukið SGPT, aukið blóðnitur		
<u>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</u>				
		<i>Fylgikvillar eftir aðgerð (húð)</i>		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) í tengslum við notkun valdecoxibs og ekki er unnt að útiloka að það geti komið fyrir í tengslum við parecoxib (sjá kafla 4.4). Að auki hefur verið greint frá eftirtöldum mjög sjaldgæfum, alvarlegum aukaverkunum í tengslum við bólgueyðandi gigtarlyf og er ekki unnt að útiloka að þær komi fyrir af völdum Dynastat: berkjukrampar og lifrabólga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við tilkynningu um ofskömmun á parecoxibi hafa komið fram aukaverkanir sem einnig hefur verið lýst við ráðlagða skammta af parecoxibi.

Komi til ofskömmunar á að veita sjúklingum meðferð eftir einkennum og stuðningsmeðferð. Ekki er unnt að fjarlægja valdecoxib með blóðskilun. Óvíst er að þvagræsing eða það að gera þvagið basískt, geri gagn vegna þess hve valdecoxib er mikið próteinbundið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólguþandi lyf og gigtarlyf, coxib, ATC-flokkur: M01AH04.

Parecoxib er forlyf valdecoxibs. Á ráðlögðu skammtabili er valdecoxib sértækur COX-2 hemill. Cyclooxygenasi stjórnar myndun prostaglandina. Tvö ísóensím, COX-1 og COX-2, hafa fundist. COX-2 er sú ísómynd ensímsins sem sýnt hefur verið fram á að verður fyrir hvötun við forstigs bólguörvun og því hefur verið haldið fram að þessi ísómynd eigi stærsta þáttinn í myndun prostanoíðboða (prostanoid mediators) verkja, bólgu og hita. COX-2 kemur einnig að egglosun, hreiðrun og lokun slagæðarásar, stjórnun nýrnastarfsemi og ákveðinni starfsemi í miðtaugakerfinu (hækkun líkamshita, sársaukaskynjun og vitsmunaleg starfsemi). Hugsanlega á það einnig þátt í að sár grói. Sýnt hefur verið fram á tilvist COX-2 í vef umhverfis magasár hjá mönnum, en ekki er vitað hvaða máli það skiptir varðandi sáragræðslu.

Munurinn á blóðflöguvirkni, milli sumra COX-1 hamlandi bólguþandi gigtarlyfja (NSAID) og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu hvað varðar blóðreksatvik. Sértækir COX-2 hemlar draga úr myndun prostacyclina í blóðrásinni (og því hugsanlega einnig í æðapeli), án þess að hafa áhrif á tromboxan í blóðflögum. Klínískt mikilvægi þessara uppgötvana hefur ekki verið staðfest.

Parecoxib hefur verið notað í ýmsum meiriháttar og minniháttar skurðaðgerðum. Sýnt var fram á virkni Dynastat í rannsóknum á verkjum eftir munnhols-, kvensjúkdóma- (legnám), bæklunar- (hné- og mjaðmarliðaskipti) og kransæðahjáveituaðgerðir. Fyrstu merkjanleg verkjastilling áhrif komu fram 7-13 mínútum eftir lyfjagjöf, verkjastilling sem skiptir klínísku máli kom fram eftir 23-39 mínútur og hámarksáhrif náðust innan 2 klst. frá lyfjagjöf þegar gefnir voru stakir 40 mg i.v. eða i.m. skammtar af Dynastat. Verkjastilling 40 mg skammts var sambærileg við ketorolac 60 mg i.m. eða ketorolac 30 mg i.v. Eftir stakan skammt var lengd verkjastillingar háð skammti og því hvers eðlis verkirnir voru (clinical pain model dependent) og var á bilinu frá 6 til yfir 12 klst.

Notkun parecoxibs lengur en í þrjá daga

Flestar rannsóknir voru hannaðar fyrir skömmun parecoxibs í allt að þrjá daga. Gögnum úr þremur slembiröðuðum samanburðarrannsóknum við lyfleysu þar sem aðferðarlýsingar leyfðu meðferð með parecoxibi í >3 daga var safnað saman og þau greind. Í samansafnaðri greiningu á 676 sjúklingum fengu 318 lyfleysu og 358 fengu parecoxib. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með parecoxibi, fengu 317 sjúklingar parecoxib í allt að 4 daga, 32 sjúklingar í allt að 5 daga, en aðeins 8 sjúklingar fengu meðferð í allt að 6 daga og einn sjúklingur í 7 eða fleiri daga. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu, fengu 270 sjúklingar lyfleysu í allt að 4 daga, 43 sjúklingar í allt að 5 daga, en aðeins 3 sjúklingar fengu meðferð í allt að 6 daga og 2 sjúklingar í 7 eða fleiri daga. Báðir hóparnir voru lýðfræðilega sambærilegir. Meðallengd (staðalfrávik) meðferðar var 4,1 (0,4) dagar fyrir parecoxib og 4,2 (0,5) dagar fyrir lyfleysu, bilið var 4-7 dagar fyrir parecoxib og 4-9 dagar fyrir lyfleysu. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu parecoxib í 4-7 daga (miðgildi lengdar 4 dagar) var lág eftir meðferðardag 3 og svipuð og með lyfleysu.

Áhrif sem draga úr notkun sterkra (opioid) verkjalyfja

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu í bæklunar- og almennum skurðaðgerðum (n=1.050), fengu sjúklingar Dynastat í 40 mg upphafsskammti sem gefinn var í bláæð og síðan 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring í lágmark 72 klst. til viðbótar hefðbundinni umönnun að meðtaldri viðbótarmeðferð með sterkum (opioid) verkjalyfjum sem sjúklingurinn stjórnaði sjálfur. Minnkuð notkun sterkra (opioid) verkjalyfja með Dynastat meðferð á 2. degi var 7,2 mg (37%) og á 3. degi 2,8 mg (28%). Þessari minnkun, á notkun sterkra (opioid) verkjalyfja, fylgdi marktæk fækkun á tilkynningum sjúklinga vegna einkenna vanlíðunar af völdum sterkra (opioid) verkjalyfja. Sýnt var fram á aukna verkjastillingu samanborið við notkun sterkra (opioid) verkjalyfja eingöngu. Svipaðar niðurstöður komu fram í viðbótarrannsóknum sem framkvæmdar voru í annars konar skurðaðgerðum. Það eru engar upplýsingar sem benda til færri aukaverkana í heildina við notkun parecoxibs samanborið við lyfleysu, notað með sterkum (opioid) verkjalyfjum.

Rannsóknir á meltingarvegi

Enda þótt tíðni maga- og skeifugarnarsára eða fleiðurs í skammtíma (7 daga) rannsóknum, greint með holsjárspglun, hjá heilbrigðum, ungum og öldruðum (≥ 65 ára) einstaklingum sem fengu Dynastat væri hærri (5-21%) en fyrir lyfleysu (5-12%) var hún tölfraðilega marktækt lægri en tíðni við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) (66-90%).

Rannsóknir á öryggi eftir kransæðahjáveituaðgerð (CABG)

Til viðbótar hefðbundnum aukaverkanatilkynningum, voru fyrirfram skilgreindir aukaverkanaflokkar, ákvarðaðir af óháðri sérfræðinganevnd, rannsakaðir í tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu, þar sem sjúklingar fengu parecoxib í a.m.k. 3 daga og síðan var skipt yfir í valdecoxib til inntöku og stóð heildarmeðferðin yfir í 10-14 daga. Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna verkjalyfjameðferð á meðan á meðferð stóð.

Sjúklingar fengu lágan skammt af asetýlsalisýlsýru fyrir slembivalsröðun og meðan á þessum tveimur kransæðahjáveituaðgerðar rannsóknum stóð.

Í fyrri kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni, voru metnir sjúklingar sem fengu 40 mg af parecoxibi í æð, tvisvar á sólarhring í a.m.k. 3 daga, og síðan meðferð með valdecoxib 40 mg tvisvar á sólarhring (parecoxib/valdecoxib hópur) (n=311) eða lyfleysu/lyfleysu (n=151) í 14 daga tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Metnir voru níu fyrirfram ákveðnir flokkar aukaverkana (hjarta- og æðasjúkdómar/segarek, gollurshússbólga, ný tilfelli eða versnun hjartabilunar, nýrnabilun/skert nýrnastafsemi, sár í maga- eða skeifugörn, meiriháttar blæðingar utan meltingarvegar, sýkingar, lungnakvillar án sýkinga og dauðsföll). Tíðni hjarta- og æðasjúkdóma/segareks (hjartadrep, blóðþurrð, heilablóðfall, segamyndun í djúpum æðum og lungnasegarek) var marktækt meiri ($p<0,05$) í parecoxibnatríum/valdecoxib hópnum en í lyfleysu/lyfleysu hópnum þann tíma sem lyfið var gefið í æð (2,2% í lyfjahópnum og 0,0% í lyfleysuhópnum) og allan rannsóknartímam (4,8% í lyfjahópnum og 1,3% í lyfleysuhópnum). Fylgikvillar skurðsára (aðallega bringubeinssára) voru algengari eftir parecoxib/valdecoxib meðferð.

Í seinni kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni, voru metnir fjórir fyrirfram skilgreindir aukaverkanaflokkar (hjarta- og æðasjúkdómar/segarek, skert nýrnastarfssemi/nýrnabilun, blæðingar/sár í maga eða skeifugörn, fylgikvillar skurðsára). Sjúklingum var slembiraðað innan 24 klst. frá kransæðahjáveituaðgerð í hópa sem fengu: 40 mg upphafsskammt af parecoxibnatríum í æð, síðan 20 mg í æð á 12 klst. fresti í a.m.k. 3 daga og því næst valdecoxib til inntöku (20 mg á 12 klst. fresti) (n=544) síðustu 10 daga meðferðarinnar eða; lyfleysu í æð og síðan valdecoxib til inntöku (n=544); eða lyfleysu í æð og síðan lyfleysu til inntöku (n=548). Marktækt meiri tíðni ($p=0,033$) hjarta- og æðasjúkdóma/segareks var hjá parecoxibnatríum/valdecoxib hópnum (2,0%) en hjá lyfleysu/lyfleysu hópnum (0,5%). Einnig var meiri tíðni hjarta- og æðasjúkdóma/segareks hjá lyfleysu/valdecoxib hópnum en hjá hópnum sem fékk lyfleysumeðferð, en munurinn var ekki tölfraðilega marktækur. Þrjú af sex tilfellum hjarta- og æðasjúkdóma/segareks áttu sér stað á meðan á lyfleysumeðferð stóð, þessir sjúklingar fengu ekki valdecoxib. Algengustu fyrirfram skilgreindu aukaverkanirnar í öllum þremur meðferðarhópnum voru fylgikvillar skurðsára þar með talin djúpar sýkingar í skurðsárum og vandamál tengd bringubeinssárum.

Ekki reyndist vera marktækur munur á virkri meðferð og meðferð með lyfleysu fyrir neina af hinum fyrirfram skilgreindu aukaverkunarflokkunum (skert nýrnastarfssemi/nýrnabilun, sár í maga og skeifugörn eða fylgikvillar skurðsára).

Almenn skurðaðgerð

Í stórrí rannsókn (N=1050) á meiriháttar bæklunar- og almennum skurðaðagerðum fengu sjúklingar 40 mg upphafskammt af parecoxib í æð, síðan 20 mg á 12 klst. fresti í æð í a.m.k. 3 daga, og loks valdecoxib til inntöku (20 mg á 12 klst. fresti) (n=525) síðustu 10 daga meðferðarinnar, eða lyfleysu í æð og síðan lyfleysu til inntöku (n=525). Það reyndist ekki vera marktækur munur á heildaröryggi, að meðtöldum fjórum fyrirfram skilgreindu aukaverkanaflokkunum sem greint er frá hér að ofan, í seinni kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni á meðferð með parecoxib/valdecoxib og lyfleysu meðferð.

Rannsóknir á blóðflögum

Í nokkrum litlum rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá heilbrigðum ungum og öldruðum einstaklingum höfðu 20 mg og 40 mg skammtar af Dynastat tvisvar sinnum á sólarhring engin áhrif á blóðflagnasamloðun eða blæðingar, samanborið við lyfleysu. Hjá ungum einstaklingum hafði Dynastat 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring engin klínískt marktæk áhrif á hömlun asetýlsalisýlsýru á starfsemi blóðflagna (sjá kafla 4.5).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir i.v. eða i.m. inndælingu umbreyttist parecoxib hratt, vegna vatnsrofs af völdum ensíma í lifur, í valdecoxib, sem er lyfjafræðilega virka efnið.

Frásög

Útsetning fyrir valdecoxibi eftir staka skammta af Dynastat, mælt bæði sem flatarmál undir plasmabéttni- vs. tímaferli (AUC) og sem hámarksþéttni (C_{max}), er um það bil línuleg á ráðlögðu skammtabili. AUC og C_{max} er línulegt eftir allt að 50 mg i.v. og allt að 20 mg i.m., gefið tvisvar sinnum á sólarhring. Jafnvægisþéttni (steady state) valdecoxibs í plasma náðist innan 4 daga eftir gjöf tvisvar sinnum á sólarhring.

Eftir gjöf stakra 20 mg i.v. og i.m. skammta parecoxibs næst C_{max} fyrir valdecoxib eftir um það bil 30 mínútur og eftir um það bil 1 klst., talið í sömu röð. Útsetning fyrir valdecoxibi var svipuð eftir i.v. og i.m. gjöf hvað varðar AUC og C_{max} . Útsetning fyrir parecoxibi var svipuð eftir i.v. og i.m. gjöf hvað varðar AUC. Meðaltal C_{max} fyrir parecoxib eftir i.m. gjöf var lægra, samanborið við i.v. inndælingu (bolus), sem tengt er hægara frásogi utan æða eftir i.m. gjöf. Þessi minnkun var ekki talin klínískt mikilvæg vegna þess að C_{max} fyrir valdecoxib er sambærilegt eftir i.m. og i.v. gjöf parecoxibs.

Dreifing

Dreifingarrúmmál valdecoxibs eftir i.v. gjöf er um það bil 55 lítrar. Binding við plasmaprótein er um það bil 98% á þéttibilinu sem næst við stærsta ráðlagðan skammt, 80 mg/sólarhring. Valdecoxib, en ekki parecoxib, safnast að verulegu leyti inn í rauð blóðkorn.

Umbrot

Parecoxib umbrotnar hratt og sem næst að fullu í valdecoxib og propionsýru *in vivo* og er helmingunartími í plasma um það bil 22 mínútur. Brotthvarf valdecoxibs verður með miklum umbrotum í lifur eftir mörgum umbrotsferlum, meðal annars fyrir tilstilli cytochrom P450 (CYP) 3A4 og CYP2C9 ísóensímanna og fyrir tilstilli glukuronsamtengingar (um það bil 20%) sulfonamidhópsins. Hýdroxýltengt umbrotsefni valdecoxibs (myndast eftir CYP ferli) hefur greinst í plasma manna og er virkt sem COX-2 hemill. Það svarar til um það bil 10% af þéttni valdecoxibs. Vegna lítillar þéttni þessa umbrotsefnis er ekki búist við því að það hafi marktæk klínísk áhrif eftir gjöf ráðlagðra skammta parecoxibs.

Brotthvarf

Brotthvarf valdecoxibs verður með umbrotum í lifur og innan við 5% af óbreyttu valdecoxibi finnast í þvagi. Ekkert óbreytt parecoxib finnst í þvagi og aðeins snefilmagn í hægðum. Um það bil 70% af skammtinum skiljast út í þvagi sem óvirk umbrotsefni. Plasmaúthreinsun (CL_p) valdecoxibs er um það

bil 6 l/klst. Eftir i.v. eða i.m. gjöf parecoxibs er helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) valdecoxibs um það bil 8 klst.

Aldraðir

Dynastat hefur verið gefið 335 öldruðum sjúklingum (65-96 ára) í rannsóknum á lyfjahvörfum og lyfjafraeðilegri verkun. Hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum minnkaði úthreinsun valdecoxibs eftir inntöku (apparent oral clearance) sem leiddi til um það bil 40% meiri útsetningar plasma fyrir valdecoxibi, samanborið við heilbrigða, unga einstaklinga. Að teknu tilliti til líkamsþyngdar, var útsetning plasma fyrir valdecoxibi við jafnvægi (steady state) 16% meiri hjá öldruðum konum samanborið við aldraða karla (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum sem voru gefin 20 mg i.v. af Dynastat og voru með misjafnlega mikið skerta nýrnastarfsemi hreinsaðist parecoxib hratt úr plasma. Vegna þess að brotthvarf um nýru er ekki mikilvæg brotthvarfsleið valdecoxibs sáust engar breytingar á úthreinsun valdecoxibs, jafnvel ekki hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum í himnuskilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Í meðallagi skert lifrarstarfsemi dró hvorki úr hraða umbrota parecoxibs í valdecoxib, né leiddi hún til minni umbrota. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) skal hefja meðferð með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts Dynastat og minnka skal hámarks dagsskammt í 40 mg, vegna þess að útsetning fyrir valdecoxibi var meira en tvöföld (130%) hjá þessum sjúklingum. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun Dynastat hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafraeðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta við 2-falda hámarksútsetningu fyrir parecoxibi hjá mönnum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum og rottum var almenn (systemic) útsetning fyrir valdecoxibi (virkt umbrotsefni parecoxibs) þó um það bil 0,8-föld almenn (systemic) útsetning hjá öldruðum einstaklingum við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum, 80 mg/sólarhring. Stærri skammtar tengdust versnun húðsýkinga og seinkuðum bata húðsýkinga, en þessi áhrif tengjast líklega COX-2 hömlun.

Í rannsóknum á kaninum á eiturverkunum á æxlun kom fósturvísislát eftir hreiðrun, fósturvisnun og hægari þyngdaraukning fósturs fyrir við skammta sem ekki höfðu eiturverkanir á móðurina. Þess varð ekki vart að parecoxib skerti frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif parecoxibs seint á meðgöngu og á tímabilinu fyrir og eftir fæðingu.

Þegar stakur skammtur parecoxibs var gefinn mjólkandi rottum í bláæð varð þéttni parecoxibs, valdecoxibs og virks umbrotsefnis valdecoxibs í mjólk svipuð og í plasma hjá móðurinni. Ekki hefur verið lagt mat á hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif parecoxibs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumhýdrógenfosfat.

Fosfórsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf nema þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má gefa Dynastat og sterk (opioid) verkjalyf í sömu sprautu.

Notkun Ringerlaktat stungulyfs eða glúkósu 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi, til blöndunar veldur því að parecoxib fellur út í lausninni og er því **ekki** ráðlögð.

Notkun vatns fyrir stungulyf er **ekki** ráðlögð, því lausnin sem þá fæst er ekki jafnþrýstin.

Dynastat á ekki að gefa í æðalegg sem um flæða önnur lyf. Æðalegginn verður að skola vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat, með samrýmanlegri lausn (sjá kafla 6.6).

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir í kafla 6.6, er ekki ráðlögð þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol efnisins fyrir blöndun er 3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar, sem hvorki ætti að kæla né frysta, í allt að 24 klst. við 25°C. Því ber að líta svo á að hámarksgeymsluþol blandaðs lyfs sé 24 klukkustundir. Vegna mikilvægis örverusmithættu þegar stungulyf eru annars vegar á þó að nota blandað lyfið strax nema blöndun hafi farið fram að viðhafðri viðurkenndri og gildaðri smitgát. Ef þau skilyrði eru ekki uppfyllt eru geymslutími og geymsluskilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans og skulu almennt ekki fara yfir 12 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös úr ólituðu gleri af gerð I (5 ml) með tappa úr bútýlgúmmíi, lokað með fjólubláu smelluloki (flip-off) úr pólýprópýleni á álinnsigli.

Dynastat er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dynastat verður að blanda fyrir notkun. Dynastat inniheldur ekki rotvarnarefni. Það verður að blanda við smitgát.

Leysar til blöndunar

Leysar sem nota má til blöndunar Dynastat eru:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Blöndun

Blandið frostþurrkað parecoxib (sem parecoxib) við smitgát.

Fjarlægjið fjólubláa smellulokið þannig að í ljós komi miðja gúmmítappans í 40 mg parecoxib hettuglasinu. Dragið 2 ml af viðeigandi leysi upp í sæfða sprautu og notið til þess sæfða nál. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans og dælið leysinum í 40 mg hettuglasið. Leysið þurrefnið upp til fulls með því að hvirfla hettuglasinu gætilega og skyggnið uppleyst lyfið, áður en það er notað. Draga á allt innihald hettuglassins upp, til einnar lyfjagjafar.

Eftir blöndun á vökvinn að vera tær lausn. Skyggnið Dynastat lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða skýjuð eða ef agnir eru sýnilegar. Nota á Dynastat innan 24 klst. frá blöndun (sjá kafla 6.3), að öðrum kosti skal farga því.

Fullbúið lyfið er jafnþrýstið.

Samrýmanlegar lausnir í æðaleggi

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má **einungis** gefa Dynastat með i.v. eða i.m. inndælingu eða í æðaleggi sem um flæða:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Ringerlaktat stungulyf, lausn.

Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2002
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. janúar 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hettuglas með þurrefni: Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib (sem 42,36 mg parecoxibnatríum). Styrkur parecoxibs eftir blöndun er 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af uppleystu lyfi innihalda 40 mg af parecoxib.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti.

Eftir blöndun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn inniheldur Dynastat um það bil 0,44 mmól af natríum í hverju hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).
Hvítt til beinhvítt þurrefni.

Leysir: Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til skammtímameðferðar við verkjum eftir aðgerð hjá fullorðnum.

Ákvörðun um að ávísa sérhæfðum cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemli skal grundvallast á mati á heildaráhættu hvers sjúklings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 40 mg í bláæð (i.v.) eða í vöðva (i.m.) og síðan 20 mg eða 40 mg á 6 til 12 klst. fresti eftir þörfum, mest 80 mg/sólarhring.

Nota skal lyfið í eins stuttan tíma og mögulegt er og í minnsta virka sólarhringsskammti, þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum með COX-2 sértækum hemlum getur aukist með stærri skömmtum og lengd útsetningar. Takmörkuð klínísk reynsla er af Dynastat meðferð umfram þrjá daga (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun með sterkum (opioid) verkjalyfjum

Nota má sterk (opioid) verkjalyf samtímis parecoxibi, í skömmtum eins og lýst er í málsgreininni hér fyrir ofan. Í öllu klínísku mati var parecoxib gefið með ákveðnu millibili en sterk (opioid) verkjalyf voru gefin eftir þörfum.

Aldraðir

Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára). Hjá öldruðum sjúklingum sem veга innan við 50 kg skal þó hefja meðferð með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts Dynastat og minnka hámarks sólarhringsskammt í 40 mg (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi ≥ 10) sem er því fráþending (sjá kafla 4.3 og 5.2). Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5-6). Hefja skal meðferð með Dynastat gætilega og með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) og minnka skal hámarks sólarhringsskammt í 40 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða hjá sjúklingum sem getur verið hætt við vökvasöfnun skal paracoxib meðferð hafin með minnsta ráðlagða skammti (20 mg) og hafa skal náðið eftirlit með nýrnastarfsemi sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á grundvelli lyfjahvarfa þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-80 ml/mín.).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun parecoxibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Því er ekki mælt með notkun parecoxib hjá þessum sjúklingum.

Lyfjagjöf

I.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar. I.m. inndælingu skal gefa hægt og djúpt í vöðvann. Sjá leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

Útfelling getur myndast ef Dynastat er blandað í lausn með öðrum lyfjum og því má ekki blanda Dynastat öðrum lyfjum hvorki við blöndun eða inndælingu. Ef nota á sama æðalegg hjá sjúklingi fyrir gjöf annars lyfs verður að skola æðalegginn vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat með samrýmanlegri lausn.

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má **einungis** gefa Dynastat með i.v. eða i.m. inndælingu eða í æðaleggi sem um flæðir einhver eftirtalinna lausna:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn;
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn;
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/ innrennslislyf, lausn;
- Ringerlaktat stungulyf, lausn.

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir hér að ofan, er **ekki** ráðlögð þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

4.3 Fráþendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnaða sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um alvarlegt ofnæmi af einhverjum toga, sérstaklega viðbrögð frá húð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni), húðþekjudrepslos, regnbogaróði eða sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir súlfónamíðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Virkt magasár eða blæðingar í meltingarvegi.

Saga um berkjukrampa, bráða nefslímubólgu, sepa í nefslímhúð (nasal polyps), ofsabjúg, ofsakláða eða önnur ofnæmisviðbrögð eftir notkun asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) þar á meðal COX-2 hemla.

Síðasti þriðjungur meðgöngu og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6 og 5.3).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (albúmín í sermi <25 g/l eða Child-Pugh gildi ≥10).

Bólgusjúkdómur í görnum.

Hjartabilun (NYHA II-IV).

Meðferð við verkjum eftir kransæðahjáveituaðgerð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Staðfestur hjartasjúkdómur vegna blóðþurrðar, sjúkdómur í útlægum slagæðum og/eða heilaæðasjúkdómur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun Dynastat hefur verið rannsökuð við munnhols-, bæklunar-, kvensjúkdóma- (einkum legnám) og kransæðahjáveituaðgerðir. Takmörkuð reynsla er í tengslum við aðrar aðgerðir, til dæmis meltingarfæra- og þvagfæraaðgerðir (sjá kafla 5.1).

Aðrar íkomuleiðir en í bláæð eða í vöðva (t.d. í lið eða í mænuvökva) hafa ekki verið rannsakaðar og ekki ætti að nota þær.

Fylgjast ætti náið með sjúklingum eftir að skammtar parecoxibs eru auknir, þar sem aukaverkanir geta hugsanlega aukist eftir stóra skammta parecoxibs, annarra COX-2 hemla og bólgueyðandi gigtarlyfja og hugleiða ætti önnur meðferðarúrræði ef verkun eykst ekki (sjá kafla 4.2). Takmörkuð klínísk reynsla er af meðferð með Dynastat lengur en í þrjá daga (sjá kafla 5.1).

Ef einhver af neðangreindum aukaverkunum kemur fram eða versnar hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, á að gera viðeigandi ráðstafanir og íhuga hvort hætta eigi meðferð með parecoxibi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti og er því nánast natríumsnautt.

Hjarta og æðakerfi

Við langtíma notkun hafa COX-2 hemlar verið tengdir aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og segareki (thrombotic event). Nákvæmt umfang áhættu tengt stakskammti hefur ekki verið ákvarðað, né nákvæm meðferðarlengd tengd aukinni áhættu.

Sjúklinga sem eru með mikilvæga áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) á ekki að meðhöndla með parecoxibi nema að vel athuguðu máli (sjá kafla 5.1).

Gera á viðeigandi ráðstafanir og hugleiða hvort hætta eigi meðferð parecoxibs ef klínísk merki um versnun sérstakra klínískra einkenna koma fram hjá þessum sjúklingum.

Dynastat hefur ekki verið rannsakað í öðrum æðaaðgerðum en kransæðahjáveituaðgerðum. Þátttakendur í rannsóknum á öðrum skurðaðgerðum en kransæðahjáveituaðgerð voru eingöngu sjúklingar sem tilheyrðu flokki I-III skv. flokkun „American Society of Anaesthesiology Physical Status Class“.

Asetýlsalisýlsýra og önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Vegna þess að COX-2 hemlar hafa ekki áhrif á blóðflögur koma þeir ekki í stað asetýlsalisýlsýru sem fyrirbyggjandi meðferð við hjarta- og æðasjúkdómum. Þess vegna á ekki að hætta blóðþynningarmeðferð (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar þegar Dynastat er gefið samtímis warfarini

og öðrum segavarnarlyfjum til inntöku (sjá kafla 4.5). Forðast skal notkun parecoxibs samtímis öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum sem ekki eru aspirín.

Dynastat getur dulið hækkaðan líkamshita og önnur merki um bólgu (sjá kafla 5.1). Í einstökum tilvikum hefur verið lýst versnun sýkinga í mjúkvefjum í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og í rannsóknum á Dynastat, öðrum en klínískum (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar og fylgjast með skurðsári með tilliti til vísbendinga um sýkingu hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð og fá Dynastat.

Meltingarfæri

Hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með parecoxibi hafa komið fram kvillar í efra hluta meltingarvegar (gatmyndun, sár eða blæðingar) og hefur þetta í sumum tilvikum verið banvænt. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru í sérstakri hættu á að fá einkenni frá efri hluta meltingarvegar í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja þ.e. aldraðir, eða sjúklingar með sögu um meltingarfærasisjúkdóm á borð við sáramyndun og magablæðingar eða sjúklingar sem taka asetýlsalisýlsýru samtímis. Flokkur bólgueyðandi gigtarlyfja tengist einnig auknum fylgikvillum í meltingarvegi þegar þeir eru gefnir samhliða, sykursterum, sérhæfðum serótónínendurpþökumhmlum (SSRI-hemlum), öðrum blóðflöguhemjandi lyfjum, öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum eða sjúklingum sem neyta áfengis. Enn frekari hættu er á að fram komi aukaverkanir frá meltingarfærum (sár í meltingarvegi eða aðrir fylgikvillar í meltingarvegi) þegar parecoxib er notað á sama tíma og asetýlsalisýlsýra (jafnvel í litlum skömmtum).

Húðviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á húð, þ.m.t. regnbogaroða (erythema multiforme), skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) og Stevens-Johnson heilkenni (í sumum tilfellum banvænt) hjá sjúklingum sem nota parecoxib. Eftir markaðssetningu hefur að auki verið greint frá banvænu húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) hjá sjúklingum sem nota valdecoxib (virka umbrotsefni parecoxibs) og ekki er hægt að útiloka hjá sjúklingum sem nota parecoxib (sjá kafla 4.8). DRESS heilkenni getur komið fram við útsetningu fyrir parecoxibi byggt á öðrum alvarlegum húðviðbrögðum sem greint hefur verið frá við útsetningu fyrir celecoxibi og valdecoxibi. Sjúklingar virðast vera í mestri hættu á að fá þessar aukaverkanir í byrjun meðferðar og í flestum tilvikum hafa áhrifin byrjað að koma fram á fyrsta mánuði meðferðar.

Læknir á að fylgjast með húðbreytingum sem verða á meðan á meðferð stendur. Ráðleggja á sjúklingum að hafa samstundis samband við lækni ef húðbreytingar koma fram.

Hætta skal notkun parecoxibs strax og fram koma fyrstu merki um húðútbrot, breytingar í slímhimnu eða einhver önnur merki um ofnæmi. Þekkt er að alvarleg áhrif á húð hafa komið fram í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja þar með taldir sérhæfðir COX-2 hemlar og önnur lyf. Skráðar alvarlegar aukaverkanir á húð virðast hinsvegar vera algengari eftir notkun valdecoxibs (virka umbrotsefni parecoxibs) en eftir notkun annarra sérhæfðra COX-2 hemla. Vera má að sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum séu í meiri hættu hvað varðar áhrif á húð (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem eru ekki með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum geta líka verið í hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir á húð.

Ofnæmi

Eftir markaðssetningu valdecoxibs og parecoxibs hefur verið greint frá ofnæmi (bráðaofnæmi og ofsabjúg) (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum hefur verið um að ræða sjúklinga með sögu um ofnæmi fyrir súlfónamíðum (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun parecoxibs strax og fram koma fyrstu merki um ofnæmi.

Eftir markaðssetningu parecoxibs hefur verið tilkynnt um tilvik alvarlegs lágþrýstings skömmu eftir gjöf parecoxibs. Sum þessara tilvika hafa orðið án annarra einkenna bráðaofnæmis. Læknar ættu að vera undir það búnir að meðhöndla alvarlegan lágþrýsting.

Vökvasöfnun og bjúgur, nýru

Eins og við á um önnur lyf sem hindra myndun prostaglandína hefur verið greint frá tilfellum um vökvasöfnun og bjúg hjá sjúklingum sem taka parecoxib. Því skal gæta varúðar við notkun parecoxibs hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi, bjúg eða annað sjúkdómsástand sem útsetur þá fyrir vökvasöfnun eða veldur versnun vökvasöfnunar, þ.m.t. sjúklingum sem eru á þvagræsandi meðferð eða eru af öðrum ástæðum í hættu á minnkun blóðrúmmáls. Ef klínísk einkenni um versnun koma fram hjá þessum sjúklingum skal gera viðeigandi ráðstafanir þ.m.t. að hætta notkun parecoxibs.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðri nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu parecoxib (sjá kafla 4.8). Vegna þess að hömlun á nýmyndun prostaglandína getur leitt til versunar nýrnastarfsemi og til vökvasöfnunar, skal gæta varúðar þegar Dynastat er gefið sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2) eða háþrýsting og sjúklingum með skerta hjarta- eða lifrarstarfsemi eða sem af öðrum orsökum er hætt við vökvasöfnun.

Í upphafi meðferðar með Dynastat skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru með vessapurrd. Í slíkum tilvikum er mælt með því að sjúklingunum sé fyrst gefinn vökvi (rehydrated) og meðferð með Dynastat síðan hafin.

Háþrýstingur

Eins og við á um öll bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) getur parecoxib leitt til háþrýstings eða versunar á háþrýstingi sem þegar er til staðar sem í báðum tilfellum getur leitt til aukinnar tíðni aukaverkana á hjarta og æðar. Gæta skal varúðar við notkun parecoxibs hjá sjúklingum með háþrýsting. Fylgjast skal náið með blóðþrýstingi í upphafi meðferðar með parecoxibi og meðan á henni stendur. Ef blóðþrýstingur hækkar verulega skal íhuga aðra meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Nota á Dynastat með varúð handa sjúklingum sem eru með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) (sjá kafla 4.2).

Notkun með segavarnarlyfjum til inntöku

Samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja til inntöku og segavarnarlyfja eykur hættu á blæðingu. Segavarnarlyf til inntöku eru m.a. lyf af warfarín-/kúmaríngerð og ný segavarnarlyf til inntöku (t.d. apixaban, dabigatran og rivaroxaban) (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Fylgjast skal með segavarnarmeðferð, einkum fyrstu dagana eftir að meðferð með Dynastat hefst hjá sjúklingum sem nota warfarín eða önnur segavarnarlyf, vegna þess að þessir sjúklingar eru í aukinni hættu á að fá blæðingafylgikvilla. Þess vegna á að fylgjast náið með prótrombín tíma (INR) hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf til inntöku, einkum á fyrstu dögnum eftir að meðferð með parecoxibi hefst eða skömmtum parecoxibs er breytt (sjá kafla 4.4).

Dynastat hafði hvorki áhrif á hömlun blóðflagnasamloðunar sem verður fyrir tilstilli asetýlsalisýlsýru né blæðingátíma. Klínískar rannsóknir benda til þess að gefa megi Dynastat samtímis litlum skömmtum af asetýlsalisýlsýru (≤ 325 mg). Rannsóknir sýna aukna hættu á sáramyndun í meltingarvegi og öðrum aukaverkunum frá meltingarvegi þegar parecoxib, sem og önnur bólgueyðandi gigtarlyf, eru notuð á sama tíma og litlir skammtar af asetýlsalisýlsýrusamanborið við parecoxib eitt og sér (sjá kafla 5.1).

Samtímis notkun parecoxibs og heparíns hafði ekki áhrif á lyfhrif heparíns (blóðstorknunartími [activated partial thromboplastin time]), samanborið við heparín eitt og sér.

Hömlun prostaglandína með bólgueyðandi gigtarlyfjum, þ.m.t. COX-2 hemlum, getur dregið úr áhrifum ACE-hemla, angíótensín-II blokka, beta-blokka og þvagræsilyfja. Hafa skal þessa milliverkun í huga hjá sjúklingum sem fá parecoxib samtímis ACE-hemlum, angíótensín II blokkum, beta-blokkum og þvagræsilyfjum.

Hjá sjúklingum sem eru aldraðir, vökvaskertir (þ.m.t. sjúklingar sem fá meðferð með þvagræsilyfjum) eða með skerta nýrnastarfsemi getur samtímis gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja, þ.m.t. sértækra COX-2 hemla, og ACE-hemla eða angiotensín-II blokka valdið frekari versnun nýrnastarfsemi, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnabilun. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka.

Því skal gæta varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja. Sjúklingar skulu fá nægan vökva og meta skal nauðsyn þess að fylgjast með nýrnastarfsemi þegar samtímis meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Á það hefur verið bent að samtímis notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og ciclosporins eða tacrolimus kunni að auka eiturverkanir ciclosporins og tacrolimus á nýru vegna áhrifa bólgueyðandi gigtarlyfja á prostaglandín í nýrum. Fylgjast á með nýrnastarfsemi þegar parecoxib er gefið samtímis öðru hvoru þessara lyfja.

Nota má Dynastat samtímis sterkum (opioid) verkjalyfjum. Í klínískum rannsóknum minnkaði dagleg þörf á sterkum (opioid) verkjalyfjum marktækt þegar þau voru gefin samtímis parecoxibi.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf parecoxibs (eða valdecoxibs sem er virkt umbrotsefni þess)

Parecoxib umbreytist hratt fyrir tilstilli vatnsrofs, í virka umbrotsefnið valdecoxib. Rannsóknir hjá mönnum sýndu að umbrot valdecoxibs verða að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A4 og 2C9 ísóensíma.

Útsetning plasma (AUC og C_{max}) fyrir valdecoxibi jókst (62% og 19%, talið í sömu röð) þegar það var gefið samtímis fluconazoli (sem er einkum CYP2C9 hemill) og gefur það til kynna að minnka skuli skammt parecoxibs hjá þeim sjúklingum sem eru í meðferð með fluconazoli.

Útsetning plasma (AUC og C_{max}) fyrir valdecoxibi jókst (38% og 24%, talið í sömu röð) þegar það var gefið samtímis ketoconazoli (CYP3A4 hemill) en almennt ætti þó ekki að þurfa að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með ketoconazoli.

Áhrif ensímhvötunar hafa ekki verið rannsökuð. Vera má að umbrot valdecoxibs aukist við samtímis notkun ensímhvetjandi lyfja, til dæmis rifampicins, phenytoins, carbamazepins og dexamethasóns.

Áhrif parecoxibs (eða valdecoxibs sem er virkt umbrotsefni þess) á lyfjahvörf annarra lyfja

Meðferð með valdecoxibi (40 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga) leiddi til 3-földunar plasmáþétni dextromethorphan (hvarfefni CYP2D6). Því skal gæta varúðar við samtímis notkun Dynastat og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 og hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. flecainid, propafenon, metoprolol).

Útsetning plasma fyrir omeprazoli (hvarfefni CYP2C19) 40 mg einu sinni á sólarhring, jókst um 46% eftir gjöf valdecoxibs 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 7 daga, en útsetning plasma fyrir valdecoxibi breyttist ekki. Þessar niðurstöður benda til þess að enda þótt valdecoxib umbroti ekki fyrir tilstilli CYP2C19 kunni það að vera hemill þessa ísóensíms. Því skal gæta varúðar þegar Dynastat er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að eru hvarfefni CYP2C19 (t.d. phenytoin, diazepam og imipramin).

Í tveimur milliverkanarannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki, sem fengu fastan skammt af methotrexati einu sinni í viku (5-20 mg/viku sem einn skammt til inntöku eða í vöðva), hafði valdecoxib til inntöku (10 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring) lítil eða engin áhrif á plasmáþétni methotrexats við jafnvægi. Hins vegar skal gæta varúðar þegar methotrexat er gefið samtímis bólgueyðandi gigtarlyfjum, þar sem gjöf á bólgueyðandi gigtarlyfjum getur leitt til aukinnar plasmáþétni methotrexats. Leggja skal mat á fullnægjandi eftirlit með eiturverkunum tengdum methotrexati, þegar parecoxib og methotrexat eru gefin samtímis.

Samtímis notkun valdecoxibs og litíums dró marktækt úr sermisúthreinsun (25%) og nýrnaúthreinsun (30%) litíums og varð útsetning sermis 34% meiri en þegar litíum var gefið eitt og sér. Fylgjast á náð með sermisþétni litíums í upphafi meðferðar með parecoxibnatrium og þegar meðferð með parecoxibi er breytt, hjá sjúklingum sem nota litíum.

Samtímis notkun valdecoxibs og glibenclamids (hvarfefni CYP3A4) hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf (útsetning) né lyfhrif (blóðsykur og insúlínildi) glibenclamids.

Svæfingalyf til inndælingar

Notkun parecoxibs 40 mg i.v. samtímis propofoli (CYP2C9 hvarfefni) eða midazolami (CYP3A4 hvarfefni) hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf (umbrot og útsetning) né lyfhrif (áhrif á heilarafrit, skynhreyfipróf og vöknun úr slævingu) i.v. propofols eða i.v. midazolams. Því til viðbótar hafði samtímis gjöf valdecoxibs engin klínískt marktæk áhrif á umbrot inntekins midazolams, fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og görnun. i.v. gjöf parecoxibs 40 mg hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf i.v. fentanylis og i.v. alfentanylis (sem eru CYP3A4 hvarfefni).

Svæfingalyf til innöndunar

Engar formlegar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar. Í rannsóknum í tengslum við aðgerðir, þar sem parecoxib var gefið fyrir aðgerð, sáust engar vísbendingar um milliverkanir á lyfhrif hjá sjúklingum sem fengu parecoxib og köfnunarefnisoxíð eða isofluran sem eru svæfingalyf til innöndunar (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Parecoxib er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað á síðasta þriðjungi meðgöngu, vegna þess að það getur, svo sem önnur lyf sem vitað er að hamlar prostaglandin valdið ótímabærri lokun slagæðarás (ductus arteriosus) og legtreöðu (uterine inertia) (sjá kafla 4.3, 5.1 og 5.3).

Notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu getur valdið vanstarfsemi nýrna hjá fósturunni, sem getur valdið minnkuðu rúmmáli legvatns eða legvatnsþurrð í alvarlegum tilvikum. Slík áhrif geta komið fram skömmu eftir að meðferð hefst og eru yfirleitt afturkræf. Fylgjast á vel með rúmmáli legvatns hjá þunguðum konum sem fá bólgueyðandi gigtarlyf.

Dynastat má ekki nota á þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun parecoxibs á meðgöngu eða við fæðingu. Hins vegar getur hömlun á myndun prostaglandina haft skaðleg áhrif á þungun. Upplýsingar úr faraldsfræðirannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti eftir notkun hemla fyrir myndun prostaglandina snemma á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að gjöf á hemlum fyrir myndun prostaglandina, þ.m.t. parecoxib, hefur leitt til aukinnar tíðni fósturláta hjá dýrum, fyrir og eftir hreiðrun, og dauða fósturvísa (sjá kafla 5.1 og 5.3). Því skal ekki nota Dynastat á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Þegar konum með börn á brjósti var gefinn stakur skammtur af parecoxib eftir keisaraskurð leiddi það til þess að lítið magn af parecoxib og virka umbrotsefninu valdecoxib barst í brjóstamjólk, sem varð til þess að barnið fékk í sig hlutfallslega lítinn skammt (u.þ.b. 1% af skammti móður, leiðréttum miðað við líkamspyngd). Ekki ætti að nota Dynastat handa konum sem hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Ekki er mælt með Dynastat fremur en öðrum lyfjum sem vitað er að hamlar cyclooxygenasa/nýmyndun prostaglandína, handa konum sem hyggjast verða þungaðar (sjá kafla 4.3, 5.1 og 5.3).

Verkunarháttur bólgueyðandi gigtarlyfja kann að fresta eða koma í veg fyrir rof á eggþúum sem hefur verið tengt við afturkræfa ófrjósemi hjá sumum konum. Hafa skal í huga að hætta meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum, þ.m.t. Dynastat, hjá konum sem eiga í erfiðleikum með að verða þungaðar eða konum sem gangast undir frjósemisrannsóknir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar sem finna fyrir sundli, svima eða syfju eftir gjöf Dynastat ættu hvorki að aka bifreið né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkun af Dynastat er ógleði. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru sjaldgæfar eða mjög sjaldgæfar og meðal þeirra eru hjarta- og æðakvillar, svo sem hjartaáfall og alvarlegur háþrýstingur, og ofnæmisviðbrögð, svo sem bráðafnæmi, ofsabjúgur og alvarleg húðviðbrögð. Eftir kransæðahjáveituaðgerð eru sjúklingar sem fá Dynastat í meiri hættu á að fá aukaverkanir, svo sem hjarta- og æðasjúkdóma/segarek (þ.m.t. hjartadrep, heilablóðfall/skammvinnnt blóðþurrðarkast, lungnasegarek og segamyndun í djúpum æðum (sjá kafla 4.3 og 5.1), djúpa sýkingu í skurðsárum og fylgikvilla í bringubeinssári.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirtaldar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu parecoxib (N=5.402) í 28 klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp með „tíðni ekki þekkt“, þar sem ekki er hægt að áætla tíðni þeirra út frá fyrirliggjandi upplýsingum. Í hverjum tíðniflokki eru aukaverkanir taldar upp með MedDRA heitum og eru þær alvarlegustu taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana				
<i>Mjög algengar</i> (≥1/10)	<i>Algengar</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Sjaldgæfar</i> (≥1/1.000 til <1/100)	<i>Mjög sjaldgæfar</i> (≥1/10.000 til <1/1.000)	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<u>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</u>				
	Kokbólga, tannholubeinbólga (alveolar osteitis)	Óeðlilegt, sermískent brottrennsli úr bringubeinssári, sýking í sári		
<u>Blóð og eitlar</u>				
	Blóðleysi í kjölfar aðgerðar	Blóðflagnafæð		
<u>Ónæmiskerfi</u>				
			Bráðafnæmisviðbragð	
<u>Efnaskipti og næring</u>				
	Blóðkalíumlækkun	Blóðsykurshækkun, lystarleysi		
<u>Geðræn vandamál</u>				
	Æsingur, svefnleysi			
<u>Taugakerfi</u>				
	Tilfinningadoði (hypoesthesia), sundl	Heilaæðakvilli		
<u>Eyru og völundarhús</u>				
		Eyruverkur		

Tíðni aukaverkana				
<i>Mjög algengar</i> (≥1/10)	<i>Algengar</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Sjaldgæfar</i> (≥1/1.000 til <1/100)	<i>Mjög sjaldgæfar</i> (≥1/10.000 til <1/1.000)	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<u>Hjarta</u>				
		Hjartadrep, hægtaktur		Blóðrásarbilun, blóðríkishjartabilun, hraðtaktur
<u>Æðar</u>				
	Háþrýstingur, lágþrýstingur	Háþrýstingur (versnun), réttstöðublóðþrýstingsfall		
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>				
	Skert öndun	Lungnasegarek		Mæði
<u>Meltingarfæri</u>				
Nausea	Kviðverkur, uppköst, hægða-tregða, meltingar-truflanir, vindgangur	Maga- og skeifugarnarsár, vélindabakflæði, munnþurrkur, óeðlilegt garnagaul	Brisbólga, vélindabólga, munnbjúgur (bólga í kringum munn)	
<u>Húð og undirhúð</u>				
	Kláði, óeðlilega mikil svitamyndun	Flekkblæðingar, útbrot, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróði, skinnflagningsbólga
<u>Stoðkerfi og bandvefur</u>				
	Bakverkur	Liðverkir		
<u>Nýru og þvagfæri</u>				
	Þvagþurrð		Bráð nýrnabilun	Nýrnabilun
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>				
	Bjúgur á útlimum	Þróttleysi, verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað		Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi og ofsabjúgur
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>				
	Aukið kreatínín í blóði	Aukning á kreatínínasa í blóði, aukning á laktatdehýdrógenasa í blóði, aukið SGOT, aukið SGPT, aukið blóðnitur		
<u>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</u>				
		Fylgikvillar eftir aðgerð (húð)		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) í tengslum við notkun valdecoxibs og ekki er unnt að útiloka að það geti komið fyrir í tengslum við parecoxib (sjá kafla 4.4). Að auki hefur verið greint frá eftirtöldum mjög sjaldgæfum, alvarlegum aukaverkunum í tengslum við bólgueyðandi gigtarlyf og er ekki unnt að útiloka að þær komi fyrir af völdum Dynastat: berkjukrampar og lifrabólga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við tilkynningu um ofskömmtnun á parecoxibi hafa komið fram aukaverkanir sem einnig hefur verið lýst við ráðlagða skammta af parecoxibi.

Komi til ofskömmtnunar á að veita sjúklingum meðferð eftir einkennum og stuðningsmeðferð. Ekki er unnt að fjarlægja valdecoxib með blóðskilun. Óvíst er að þvagræsing eða það að gera þvagið basískt, geri gagn vegna þess hve valdecoxib er mikið próteinbundið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bólguþendi lyf og gigtarlyf, coxib, ATC-flokkur: M01AH04.

Parecoxib er forlyf valdecoxibs. Á ráðlögðu skammtabili er valdecoxib sértækur COX-2 hemill. Cyclooxygenasi stjórnar myndun prostaglandina. Tvö ísóensím, COX-1 og COX-2, hafa fundist. COX-2 er sú ísómynd ensímsins sem sýnt hefur verið fram á að verður fyrir hvötun við forstigs bólguörvun og því hefur verið haldið fram að þessi ísómynd eigi stærsta þáttinn í myndun prostanoíðbóða (prostanoid mediators) verkja, bólgu og hita. COX-2 kemur einnig að egglosun, hreiðrun og lokun slagæðarásar, stjórnun nýrnastarfsemi og ákveðinni starfsemi í miðtaugakerfinu (hækkun líkamshita, sársaukaskynjun og vitsmunaleg starfsemi). Hugsanlega á það einnig þátt í að sár grói. Sýnt hefur verið fram á tilvist COX-2 í vef umhverfis magasár hjá mönnum, en ekki er vitað hvaða máli það skiptir varðandi sárgræðslu.

Munurinn á blóðflöguvirkni, milli sumra COX-1 hamlandi bólguþendi gigtarlyfja (NSAID) og sértækra COX-2 hemla, geta skipt klínísku máli fyrir sjúklinga sem eru í hættu hvað varðar blóðreksatvik. Sértækir COX-2 hemlar draga úr myndun prostacyclina í blóðrásinni (og því hugsanlega einnig í æðapeli), án þess að hafa áhrif á tromboxan í blóðflögum. Klínískt mikilvægi þessara uppgötvana hefur ekki verið staðfest.

Parecoxib hefur verið notað í ýmsum meiriháttar og minniháttar skurðaðgerðum. Sýnt var fram á virkni Dynastat í rannsóknum á verkjum eftir munnhols-, kvensjúkdóma- (legnám), bæklunar- (hné- og mjaðmarliðaskipti) og kransæðahjáveituaðgerðir. Fyrstu merkjanleg verkjastillingar komu fram 7-13 mínútum eftir lyfjagjöf, verkjastilling sem skiptir klínísku máli kom fram eftir 23-39 mínútur og hámarksáhrif náðust innan 2 klst. frá lyfjagjöf þegar gefnir voru stakir 40 mg i.v. eða i.m. skammtar af Dynastat. Verkjastilling 40 mg skammts var sambærileg við ketorolac 60 mg i.m. eða ketorolac 30 mg i.v. Eftir stakan skammt var lengd verkjastillingar háð skammti og því hvers eðlis verkirnir voru (clinical pain model dependent) og var á bilinu frá 6 til yfir 12 klst.

Notkun parecoxibs lengur en í þrjá daga

Flestar rannsóknir voru hannaðar fyrir skömmtnun parecoxibs í allt að þrjá daga. Gögnum úr þremur slembiröðuðum samanburðarrannsóknum við lyfleysu þar sem aðferðarlýsingar leyfðu meðferð með parecoxibi í >3 daga var safnað saman og þau greind. Í samansafnaðri greiningu á 676 sjúklingum fengu 318 lyfleysu og 358 fengu parecoxib. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með parecoxibi, fengu 317 sjúklingar parecoxib í allt að 4 daga, 32 sjúklingar í allt að 5 daga, en aðeins 8 sjúklingar fengu meðferð í allt að 6 daga og einn sjúklingur í 7 eða fleiri daga. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu, fengu 270 sjúklingar lyfleysu í allt að 4 daga, 43 sjúklingar í allt að 5 daga, en aðeins 3 sjúklingar fengu meðferð í allt að 6 daga og 2 sjúklingar í 7 eða fleiri daga. Báðir hóparnir voru lýðfræðilega sambærilegir. Meðallengd (staðalfrávik) meðferðar var 4,1 (0,4) dagar fyrir

parecoxib og 4,2 (0,5) dagar fyrir lyfleysu, bilið var 4-7 dagar fyrir parecoxib og 4-9 dagar fyrir lyfleysu. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu parecoxib í 4-7 daga (miðgildi lengdar 4 dagar) var lág eftir meðferðardag 3 og svipuð og með lyfleysu.

Áhrif sem draga úr notkun sterkra (opioid) verkjalyfja

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu í bæklunar- og almennum skurðaðgerðum (n=1.050), fengu sjúklingar Dynastat í 40 mg upphafsskammti sem gefinn var í bláæð og síðan 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring í lágmark 72 klst. til viðbótar hefðbundinni umönnun að meðtaldri viðbótarmeðferð með sterkum (opioid) verkjalyfjum sem sjúklingurinn stjórnaði sjálfur. Minnkuð notkun sterkra (opioid) verkjalyfja með Dynastat meðferð á 2. degi var 7,2 mg (37%) og á 3. degi 2,8 mg (28%). Þessari minnkun, á notkun sterkra (opioid) verkjalyfja, fylgdi marktæk fækkun á tilkynningum sjúklinga vegna einkenna vanlíðunar af völdum sterkra (opioid) verkjalyfja. Sýnt var fram á aukna verkjastillingu samanborið við notkun sterkra (opioid) verkjalyfja eingöngu. Svipaðar niðurstöður komu fram í viðbótarrannsóknum sem framkvæmdar voru í annars konar skurðaðgerðum. Það eru engar upplýsingar sem benda til færri aukaverkana í heildina við notkun parecoxibs samanborið við lyfleysu, notað með sterkum (opioid) verkjalyfjum.

Rannsóknir á meltingarvegi

Enda þótt tíðni maga- og skeifugarnarsára eða fleiðurs í skammtíma (7 daga) rannsóknum, greint með holsjárspglun, hjá heilbrigðum, ungum og öldruðum (≥ 65 ára) einstaklingum sem fengu Dynastat væri hærri (5-21%) en fyrir lyfleysu (5-12%) var hún tölfræðilega marktækt lægri en tíðni við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) (66-90%).

Rannsóknir á öryggi eftir kransæðahjáveituaðgerð (CABG)

Til viðbótar hefðbundnum aukaverkanatilkynningum, voru fyrirfram skilgreindir aukaverkanaflokkar, ákvarðaðir af óháðri sérfræðinganevnd, rannsakaðir í tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu, þar sem sjúklingar fengu parecoxib í a.m.k. 3 daga og síðan var skipt yfir í valdecoxib til inntöku og stóð heildarmeðferðin yfir í 10-14 daga. Allir sjúklingarnir fengu hefðbundna verkjalyfjameðferð á meðan á meðferð stóð.

Sjúklingar fengu lágan skammt af asetýlsalisýlsýru fyrir slembivalsröðun og meðan á þessum tveimur kransæðahjáveituaðgerðar rannsóknum stóð.

Í fyrri kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni, voru metnir sjúklingar sem fengu 40 mg af parecoxibi í æð, tvisvar á sólarhring í a.m.k. 3 daga, og síðan meðferð með valdecoxib 40 mg tvisvar á sólarhring (parecoxib/valdecoxib hópur) (n=311) eða lyfleysu/lyfleysu (n=151) í 14 daga tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Metnir voru níu fyrirfram ákveðnir flokkar aukaverkana (hjarta- og æðasjúkdómar/segarek, gollurshússbólga, ný tilfelli eða versnun hjartabilunar, nýrnabilun/skert nýrnastafsemi, sár í maga- eða skeifugörn, meiriháttar blæðingar utan meltingarvegjar, sýkingar, lungnakvillar án sýkinga og dauðsföll). Tíðni hjarta- og æðasjúkdóma/segareks (hjartadrep, blóðþurrð, heilablóðfall, segamyndun í djúpum æðum og lungnasegarek) var marktækt meiri ($p<0,05$) í parecoxibnatríum/valdecoxib hópnum en í lyfleysu/lyfleysu hópnum þann tíma sem lyfið var gefið í æð (2,2% í lyfjahópnum og 0,0% í lyfleysuhópnum) og allan rannsóknartímann (4,8% í lyfjahópnum og 1,3% í lyfleysuhópnum). Fylgikvillar skurðsára (aðallega bringubeinssára) voru algengari eftir parecoxib/valdecoxib meðferð.

Í seinni kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni, voru metnir fjórir fyrirfram skilgreindir aukaverkanaflokkar (hjarta- og æðasjúkdómar/segarek, skert nýrnastarfsemi/nýrnabilun, blæðingar/sár í maga eða skeifugörn, fylgikvillar skurðsára). Sjúklingum var slembiræðið innan 24 klst. frá kransæðahjáveituaðgerð í hópa sem fengu: 40 mg upphafsskammt af parecoxibnatríum í æð, síðan 20 mg í æð á 12 klst. fresti í a.m.k. 3 daga og því næst valdecoxib til inntöku (20 mg á 12 klst. fresti) (n=544) síðustu 10 daga meðferðarinnar eða; lyfleysu í æð og síðan valdecoxib til inntöku (n=544); eða lyfleysu í æð og síðan lyfleysu til inntöku (n=548). Marktækt meiri tíðni ($p=0,033$) hjarta- og æðasjúkdóma/segareks var hjá parecoxibnatríum/valdecoxib hópnum (2,0%) en hjá lyfleysu/lyfleysu hópnum (0,5%). Einnig var meiri tíðni hjarta- og æðasjúkdóma/segareks hjá lyfleysu/valdecoxib hópnum en hjá hópnum sem fékk lyfleysumeðferð, en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur. Þrjú af sex tilfellum hjarta- og æðasjúkdóma/segareks áttu sér stað á meðan á

lyfleysu meðferð stóð, þessir sjúklingar fengu ekki valdecoxib. Algengustu fyrirfram skilgreindu aukaverkanirnar í öllum þremur meðferðarhópunum voru fylgikvillar skurðsára þar með talin djúpar sýkingar í skurðsárum og vandamál tengd bringubeinssárum.

Ekki reyndist vera marktækur munur á virkri meðferð og meðferð með lyfleysu fyrir neina af hinum fyrirfram skilgreindu aukaverkunarflokkunum (skert nýrnastarfssemi/nýrnabilun, sár í maga og skeifugörn eða fylgikvillar skurðsára).

Almenn skurðaðgerð

Í stórrí rannsókn (N=1050) á meiriháttar bæklunar- og almennum skurðaðgerðum fengu sjúklingar 40 mg upphafskammt af parecoxib í æð, síðan 20 mg á 12 klst. fresti í æð í a.m.k. 3 daga, og loks valdecoxib til inntöku (20 mg á 12 klst. fresti) (n=525) síðustu 10 daga meðferðarinnar, eða lyfleysu í æð og síðan lyfleysu til inntöku (n=525). Það reyndist ekki vera marktækur munur á heildaröryggi, að meðtöldum fjórum fyrirfram skilgreindu aukaverkanaflokkunum sem greint er frá hér að ofan, í seinni kransæðahjáveituaðgerðar rannsókninni á meðferð með parecoxib/valdecoxib og lyfleysu meðferð.

Rannsóknir á blóðflögum

Í nokkrum litlum rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá heilbrigðum ungum og öldruðum einstaklingum höfðu 20 mg og 40 mg skammtar af Dynastat tvisvar sinnum á sólarhring engin áhrif á blóðflagnasamloðun eða blæðingar, samanborið við lyfleysu. Hjá ungum einstaklingum hafði Dynastat 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring engin klínískt marktæk áhrif á hömlun asetylalísílsýru á starfsemi blóðflagna (sjá kafla 4.5).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir i.v. eða i.m. inndælingu umbreytist parecoxib hratt, vegna vatnsrofs af völdum ensíma í lifur, í valdecoxib, sem er lyfjafræðilega virka efnið.

Frásög

Útsetning fyrir valdecoxibi eftir staka skammta af Dynastat, mælt bæði sem flatarmál undir plasmabéttni- vs. tímaferli (AUC) og sem hámarksbéttni (C_{max}), er um það bil línuleg á ráðlögðu skammtabili. AUC og C_{max} er línulegt eftir allt að 50 mg i.v. og allt að 20 mg i.m., gefið tvisvar sinnum á sólarhring. Jafnvægisbéttni (steady state) valdecoxibs í plasma náðist innan 4 daga eftir gjöf tvisvar sinnum á sólarhring.

Eftir gjöf stakra 20 mg i.v. og i.m. skammta parecoxibs næst C_{max} fyrir valdecoxib eftir um það bil 30 mínútur og eftir um það bil 1 klst., talið í sömu röð. Útsetning fyrir valdecoxibi var svipuð eftir i.v. og i.m. gjöf hvað varðar AUC og C_{max} . Útsetning fyrir parecoxibi var svipuð eftir i.v. og i.m. gjöf hvað varðar AUC. Meðaltal C_{max} fyrir parecoxib eftir i.m. gjöf var lægra, samanborið við i.v. inndælingu (bolus), sem tengt er hægara frásogi utan æða eftir i.m. gjöf. Þessi minnkun var ekki talin klínískt mikilvæg vegna þess að C_{max} fyrir valdecoxib er sambærilegt eftir i.m. og i.v. gjöf parecoxibs.

Dreifing

Dreifingarrúmmál valdecoxibs eftir i.v. gjöf er um það bil 55 lítrar. Binding við plasmaprótein er um það bil 98% á þéttibilinu sem næst við stærsta ráðlagðan skammt, 80 mg/sólarhring. Valdecoxib, en ekki parecoxib, safnast að verulegu leyti inn í rauð blóðkorn.

Umbrot

Parecoxib umbrotnar hratt og sem næst að fullu í valdecoxib og propionsýru *in vivo* og er helmingunartími í plasma um það bil 22 mínútur. Brotthvarf valdecoxibs verður með miklum umbrotum í lifur eftir mörgum umbrotsferlum, meðal annars fyrir tilstilli cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP2C9 ísóensímanna og fyrir tilstilli glukuronsamtengingar (um það bil 20%) sulfonamidhópsins. Hýdroxýltengt umbrotsefni valdecoxibs (myndast eftir CYP ferli) hefur greinst í plasma manna og er virkt sem COX-2 hemill. Það svarar til um það bil 10% af þéttni valdecoxibs. Vegna lítillar þéttni þessa umbrotsefnis er ekki búist við því að það hafi marktæk klínísk áhrif eftir gjöf ráðlagðra skammta parecoxibs.

Brotthvarf

Brotthvarf valdecoxibs verður með umbrotum í lifur og innan við 5% af óbreyttu valdecoxibi finnast í þvagi. Ekkert óbreytt parecoxib finnst í þvagi og aðeins snefilmagn í hægðum. Um það bil 70% af skammtinum skiljast út í þvagi sem óvirk umbrotsefni. Plasmaúthreinsun (CL_p) valdecoxibs er um það bil 6 l/klst. Eftir i.v. eða i.m. gjöf parecoxibs er helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) valdecoxibs um það bil 8 klst.

Aldraðir

Dynastat hefur verið gefið 335 öldruðum sjúklingum (65-96 ára) í rannsóknum á lyfjahvörfum og lyfjafræðilegri verku. Hjá heilbrigðum, öldruðum einstaklingum minnkaði úthreinsun valdecoxibs eftir inntöku (apparent oral clearance) sem leiddi til um það bil 40% meiri útsetningar plasma fyrir valdecoxibi, samanborið við heilbrigða, unga einstaklinga. Að teknu tilliti til líkamsþyngdar, var útsetning plasma fyrir valdecoxibi við jafnvægi (steady state) 16% meiri hjá öldruðum konum samanborið við aldraða karla (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum sem voru gefin 20 mg i.v. af Dynastat og voru með misjafnlega mikið skerta nýrnastarfsemi hreinsaðist parecoxib hratt úr plasma. Vegna þess að brotthvarf um nýru er ekki mikilvæg brotthvarfleið valdecoxibs sáust engar breytingar á úthreinsun valdecoxibs, jafnvel ekki hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum í himnuskilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Í meðallagi skert lifrarstarfsemi dró hvorki úr hraða umbrota parecoxibs í valdecoxib, né leiddi hún til minni umbrota. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7-9) skal hefja meðferð með helmingi venjulegs ráðlagðs skammts Dynastat og minnka skal hámarks dagsskammt í 40 mg, vegna þess að útsetning fyrir valdecoxibi var meira en tvöföld (130%) hjá þessum sjúklingum. Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun Dynastat hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta við 2-falda hámarksútsetningu fyrir parecoxibi hjá mönnum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum og rottum var almenn (systemic) útsetning fyrir valdecoxibi (virkt umbrotsefni parecoxibs) þó um það bil 0,8-föld almenn (systemic) útsetning hjá öldruðum einstaklingum við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum, 80 mg/sólarhring. Stærri skammtar tengdust versnun húðsýkinga og seinkuðum bata húðsýkinga, en þessi áhrif tengjast líklega COX-2 hömlun.

Í rannsóknum á kanínum á eiturverkunum á æxlun kom fósturvísislát eftir hreiðrun, fósturvisnun og hægari þyngdaraukning fósturs fyrir við skammta sem ekki höfðu eiturverkanir á móðurina. Þess varð ekki vart að parecoxib skerti frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum.

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif parecoxibs seint á meðgöngu og á tímabilinu fyrir og eftir fæðingu.

Þegar stakur skammtur parecoxibs var gefinn mjólkandi rottum í bláæð varð þéttni parecoxibs, valdecoxibs og virks umbrotsefnis valdecoxibs í mjólk svipuð og í plasma hjá móðurinni.

Ekki hefur verið lagt mat á hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif parecoxibs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Þurrefni

Tvínatríumhýdrógenfosfat.

Fosfórsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig).

Leysir

Natríumklóríð

Saltsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf nema þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má gefa Dynastat og sterk (opioid) verkjalyf í sömu sprautu.

Notkun Ringerlaktat stungulyfs eða glúkósu 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi, til blöndunar veldur því að parecoxib fellur út í lausninni og er því **ekki** ráðlögð.

Notkun vatns fyrir stungulyf er **ekki** ráðlögð, því lausnin sem þá fæst er ekki jafnþrýstin.

Dynastat á ekki að gefa í æðalegg sem um flæða önnur lyf. Æðalegginn verður að skola vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat, með samrýmanlegri lausn (sjá kafla 6.6).

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir í kafla 6.6, er ekki ráðlögð þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol efnisins fyrir blöndun er 3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar, sem hvorki ætti að kæla né frysta, í allt að 24 klst. við 25°C. Því ber að líta svo á að hámarksgeymsluþol blandaðs lyfs sé 24 klukkustundir. Vegna mikilvægis örverusmithættu þegar stungulyf eru annars vegar á þó að nota blandað lyfið strax nema blöndun hafi farið fram að viðhafðri viðurkenndri og gildaðri smitgát. Ef þau skilyrði eru ekki uppfyllt eru geymslutími og geymsluskilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans og skulu almennt ekki fara yfir 12 klst. við 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglös með parecoxibnatríum

Hettuglös úr ólitaðu gleri af gerð I (5 ml) með tappa úr bútýlgúmmíi, lokað með fjólubláu smelluloki (flip-off) úr pólýprópýleni á álinnsigli.

Lykjur með leysi

2 ml lykja: Ólitað, hlutlaust gler af gerð I.

Dynastat er í sæfðu, einnota hettuglasi í pakkingu ásamt 2 ml lykju sem í eru 2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) (sjá hér á eftir um pakkingastærðir og innihald).

Pakkingastærðir

1 + 1: Inniheldur 1 hettuglas með þurrefni og 1 lykju með leysi.

3 + 3: Inniheldur 3 hettuglös með þurrefni og 3 lykjur með leysi.

5 + 5: Inniheldur 5 hettuglös með þurrefni og 5 lykjur með leysi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dynastat verður að blanda fyrir notkun. Dynastat inniheldur ekki rotvarnarefni. Það verður að blanda við smitgát.

Leysar til blöndunar

Leysið Dynastat 40 mg í 2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn.

Einu aðrir leysarnir sem má nota eru:

- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Blöndun

Blandið frostþurrkað parecoxib (sem parecoxib) við smitgát. Fjarlægið fjólubláa smellulokið þannig að í ljós komi miðja gúmmítappans í 40 mg parecoxib hettuglasinu. Dragið 2 ml af viðeigandi leysi upp í sæfða sprautu og notið til þess sæfða nál. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans og dælið leysinum í 40 mg hettuglasið. Leysið þurrefnið upp til fulls með því að hvirfla hettuglasinu gætilega og skyggnið uppleyst lyfið, áður en það er notað. Draga á allt innihald hettuglassins upp, til einnar lyfjagjafar.

Eftir blöndun á vökvinn að vera tær lausn. Skyggnið Dynastat lausnina með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða skýjuð eða ef agnir eru sýnilegar. Nota á Dynastat innan 24 klst. frá blöndun (sjá kafla 6.3), að öðrum kosti skal farga því.

Fullbúið lyfið er jafnþrýstið.

Samrýmanlegar lausnir í æðaleggi

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má **einungis** gefa Dynastat með i.v. eða i.m. inndælingu eða í æðaleggi sem um flæða:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Ringerlaktat stungulyf, lausn.

Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/006-008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. janúar 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM EÐA INNRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA: 40 mg hettuglös

MERKING Á ÖSKJU - EU/1/02/209/005

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn, lausn
parecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatríum. Eftir blöndun með 2 ml af leysi er þéttni parecoxibs 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af blandaðri lausn innihalda því 40 mg af parecoxibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig tvínatríumhýdrógenfosfat, fosfórsýru, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar í bláæð eða vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota á blandaða lausn tafarlaust (innan allt að 24 klukkustunda ef hún er blönduð að viðhafðri smitgát) og hvorki frysta hana né kæla.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Frekari upplýsingar um geymslu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dynastat 40mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LÍMMIÐI Á HETTUGLAS: 40 mg

MERKING Á LÍMMIÐA Á HETTUGLAS - EU/1/02/209/005

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn
parecoxib
i.v./i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM EÐA INNRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR: 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

MERKING Á ÖSKJU - EU/1/02/209/006

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
parecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatríum. Eftir blöndun með 2 ml af leysi er þéttni parecoxibs 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af blandaðri lausn innihalda því 40 mg af parecoxibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig tvínatríumhýdrógenfosfat, fosfórsýru, natríumhýdroxíð.

2 ml lykja með leysi inniheldur natríumklóríð, saltsýru, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas og 1 lykja með leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Til notkunar í bláæð eða vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota á blandaða lausn tafarlaust (innan allt að 24 klukkustunda ef hún er blönduð að viðhafðri smitgát) og hvorki frysta hana né kæla.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Frekari upplýsingar um geymslu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dynastat 40mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM EÐA INNRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR: 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

MERKING Á ÖSKJU - EU/1/02/209/007

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
parecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatríum. Eftir blöndun með 2 ml af leysi er þéttni parecoxibs 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af blandaðri lausn innihalda því 40 mg af parecoxibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig tvínatríumhýdrógenfosfat, fosfórsýru, natríumhýdroxíð.

2 ml lykja með leysi inniheldur natríumklóríð, saltsýru, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

3 hettuglös og 3 lykjur með leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Til notkunar í bláæð eða vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota á blandaða lausn tafarlaust (innan allt að 24 klukkustunda ef hún er blönduð að viðhafðri smitgát) og hvorki frysta hana né kæla.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Frekari upplýsingar um geymslu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dynastat 40mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM EÐA INNRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR: 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

MERKING Á ÖSKJU - EU/1/02/209/008

1. HEITI LYFS

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
parecoxib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatrím. Eftir blöndun með 2 ml af leysi er þéttni parecoxibs 20 mg/ml. Hverjir 2 ml af blandaðri lausn innihalda því 40 mg af parecoxibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig tvínatrímhýdrógenfosfat, fosfórsýru, natrímhýdroxíð.

2 ml lykja með leysi inniheldur natrímklóríð, saltsýru, natrímhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

5 hettuglös og 5 lykjur með leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Til notkunar í bláæð eða vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota á blandaða lausn tafarlaust (innan allt að 24 klukkustunda ef hún er blönduð að viðhafðri smitgát) og hvorki frysta hana né kæla.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Frekari upplýsingar um geymslu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/209/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dynastat 40mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LÍMMIÐI Á LYKJU MEÐ LEYSI: 2 ml

MERKINGAR Á LÍMMIÐA Á LYKJU - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 og EU/1/02/209/008

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Leysir fyrir Dynastat 40 mg

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn, lausn parecoxib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dynastat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dynastat
3. Hvernig nota á Dynastat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dynastat
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dynastat og við hverju það er notað

Dynastat inniheldur virka efnið parecoxib.

Dynastat er notað til skammtímameðferðar við verkjum eftir aðgerð hjá fullorðnum. Dynastat tilheyrir hópi lyfja sem kallast COX-2 hemlar (stytting á *cyclooxygenasa-2 hemlar*). Verkir og bólga stafa stundum af efnum í líkamanum, sem kallast *prostaglandin*. Dynastat verkar með því að draga úr magni þessara prostaglandina.

2. Áður en byrjað er að nota Dynastat

Ekki má nota Dynastat

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir parecoxibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú hefur fengið alvarlegt ofnæmi (sérstaklega alvarleg einkenni frá húð) fyrir einhverjum lyfjum
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir lyfjum í flokki lyfja sem kallast „sulfonamidar“ (t.d. sum sýklalyf)
- ef þú ert með magasár eða sár í meltingarvegi eða blæðingar í maga eða þörmum
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir asetýlsalisýlsýru (aspiríni) eða öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) (t.d. ibuprofeni) eða COX-2 hemlum. Óþægindin gætu verið sogkenndur andardráttur (berkjukrampi), slæm nefstífla, kláði í húð, útbrot eða þroti í andliti, vörum eða tungu, annað ofnæmi eða nefsepar eftir notkun þessara lyfja
- ef þú ert þunguð og lengra en 6 mánuði gengin með
- ef þú hefur barn á brjósti
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm)
- ef þú ert með hjartabilun
- ef þú ert að fara í hjartaaðgerð eða æðaskurðaðgerð (þar með taldar allar kransæðaaðgerðir)
- ef þú ert með staðfestan hjartasjúkdóm og/eða heilaæðasjúkdóm, t.d. ef þú hefur fengið hjartaáfall, heilablóðfall, skammvinnnt blóðþurrðarkast eða stíflu í æðum til hjartans eða heilans eða hefur farið í aðgerð til að losa stíflu eða hjáveituaðgerð
- ef þú ert með eða hefur haft blóðrásartruflanir

Segið læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef eitthvað af þessu á við því þá verður þér ekki gefið lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú mátt ekki nota Dynastat ef þú ert með sár í maga eða görnum eða blæðingu í maga og görnum

Þú mátt ekki nota Dynastat ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dynastat er notað:

- Ef þú hefur áður verið með sár, blæðingu eða rof í meltingarvegi
- Ef þú notar asetýlsalisýlsýru (aspirín) eða önnur bólgueyðandi lyf (t.d. ibuprofen)
- Ef þú reykir eða drekkur áfengi
- Ef þú ert með sykursýki
- Ef þú ert með hjartaöng, blóðtappa, háan blóðþrýsting eða hækkað kólesteról
- Ef þú notar blóðþynningarlyf
- Ef þú ert með vökvasöfnun (bjúg)
- Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- Ef þú hefur orðið fyrir vökvatapi, en það getur gerst ef þú hefur verið með niðurgang eða uppköst, eða hefur ekki getað drukkið vökvu
- Ef þú ert með sýkingu, því lyfið getur dulið hækkaðan líkamshita (sem er einkenni sýkingar)
- Ef þú notar lyf sem draga úr blóðstorknun (t.d. warfarín/warfarínlík segavarnarlyf eða tekur inn ný lyf gegn blóðtöppum, t.d. apixaban, dabigatran og rivaroxaban)
- Ef þú notar lyf sem kallast barksterar (t.d. prednisón)
- Ef þú notar lyfjaflokk sem notaður er til að meðhöndla þunglyndi og kallast serótónínenduruppþökuemlar (SSRI-hemlar) (t.d. sertralín)

Dynastat getur valdið hækkuð blóðþrýsting eða versnun á háum blóðþrýstingi sem þegar er til staðar, en það getur leitt til aukinna aukaverkana á hjarta. Læknirinn mun líklega hafa eftirlit með blóðþrýstingi hjá þér meðan á meðferð með Dynastat stendur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Dynastat.

Notkun annarra lyfja samhliða Dynastat

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Lyf geta stundum haft áhrif hvert á annað. Vera má að læknirinn minnki skammt Dynastat eða annarra lyfja, eða að skipta þurfi í önnur lyf. Sér í lagi er mikilvægt að nefna:

- Asetýlsalisýlsýru (aspirín) eða önnur bólgueyðandi lyf
- Fluconazol – notað við sveppasýkingum
- ACE-hemla, angiotensín-II hemla, beta-blokka og þvagræsilyf – notuð við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum
- Ciclosporin eða tacrolimus – notuð eftir líffæraígræðslu
- Warfarin – eða önnur warfarínlík lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðtappa, þ.m.t. nýrri lyf eins og apixaban, dabigatran og rivaroxaban
- Litíum – notað við þunglyndi
- Rifampicin – notað við bakteríusýkingum
- Lyf við hjartsláttartruflunum – notuð til meðferðar við óreglulegum hjartslætti
- Phenytoin og carbamazepin – notuð við flogaveiki
- Methotrexat – notað við iktsýki og krabbameini
- Diazepam – notað til slævingar og við kvíða
- Omeprazol – notað til meðferðar við sárum í meltingarvegi

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- **Ef þú ert þunguð eða ert að reyna að verða þunguð** áttu að segja læknum frá því. Ekki er ráðlagt að gefa Dynastat á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu og ekki má gefa Dynastat á þremur síðustu mánuðum meðgöngu.
- **Ef þú ert með barn á brjósti** máttu ekki fá Dynastat, þar sem lítið magn Dynastats mun berast í brjóstamjólkina.
- Bólguþandi gigtarlyf, þ.m.t. Dynastat, geta valdið því að konur eiga erfðara með að verða þungaðar. Ef þú hefur í hyggju að verða þunguð eða átt í erfðleikum með að verða þunguð skaltu segja læknum frá því.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ef inndælingin veldur svima eða þreytu skal hvorki aka bifreið né nota vélar fyrr en þetta er liðið hjá.

Dynastat inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverjum skammti og er því sem næst natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Dynastat

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Dynastat. Fyrir inndælingu þarf að leysa þurrefnið upp og sprauta síðan lausninni í bláæð eða vöðva. Gefa má lyfið sem inndælingu hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar (grönn slanga sem liggur inn í bláæð), eða hægt og djúpt í vöðva. Dynastat má aðeins nota í stuttan tíma og aðeins til verkjastillingar.

Venjulegur upphafsskammtur er 40 mg.

Vera má að gefa þurfi annan skammt, annaðhvort 20 mg eða 40 mg, 6 til 12 klst. eftir fyrsta skammtinn.

Ekki má nota meira en 80 mg á hverjum 24 klst.

Sumum þarf e.t.v. að gefa minni skammta:

- Þeir sem eru með lifrarsjúkdóma
- Þeir sem eru með alvarlega nýrnasjúkdóma
- Sjúklingar eldri en 65 ára sem vega innan við 50 kg
- Þeir sem nota fluconazol.

Ef Dynastat er notað með sterkum verkjalyfjum (svonefndum ópíóíð verkjalyfjum) eins og t.d. morfíni eru skammtar Dynastat þeir sömu og lýst er hér að ofan.

Ef þú færð meira Dynastat en ætlunin var getur þú fundið fyrir aukaverkunum sem lýst hefur verið í tengslum við venjulega skömmtun.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Dynastat og hafðu samstundis samband við lækinn:

- ef þú færð útbrot eða sármyndun á einhvern líkamshluta (t.d. húð, munn, augu, andlit, varir eða tungu) eða einhver önnur ofnæmiseinkenni á borð við húðútbrot, bjúg í andliti, vörum eða tungu, sem getur valdið hvæsandi öndun, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum – þetta gerist **mjög sjaldan**

- ef þú færð blöðrun á húð eða húðflögnun – þetta gerist **mjög sjaldan**
- einkenni frá húð geta komið fram hvenær sem er en þeirra verður oftast vart á fyrsta mánuði meðferðar; aukaverkanir á húð, sem tilkynnt hefur verið um, virðast vera algengari eftir notkun valdecoxib, lyfs sem er skylt parecoxib, en eftir notkun annarra COX-2 hemla
- ef þú hefur gulu (gulleit húð eða augnhvítan verður gul)
- ef þú verður var/vör við einkenni um blæðingu í maga eða þörmum, svo sem svartar eða blóðlitaðar hægðir eða blóðug uppköst

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ógleði

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Breytingar á blóðþrýstingi (hækkun eða lækkun)
- Bakverkur
- Ökklar, fótleggir og fætur geta þrútnað (bjúgur)
- Dofi – hugsanlegur missir snerti- og hitaskyns í húð
- Uppköst, kvíðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, uppþemba og vindgangur
- Rannsóknir geta sýnt óeðlilega nýrnastarfsemi
- Æsingur eða svefntruflanir
- Sundl
- Hætta er á blóðleysi – breytingar á rauðum blóðkornum eftir aðgerð sem geta valdið þreytu og mæði
- Særindi í hálsi eða öndunarörðugleikar (mæði)
- Húðkláði
- Þvagmyndun getur minnkað
- Tannholubeinbólga (bólga og sársauki eftir tanndrátt)
- Aukin svitamyndun
- Lág kalíumgildi koma fram í blóðrannsóknum

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Hjartaáfall
- Hætta getur verið á sjúkdómi í heilæðum, t.d. heilablóðfalli eða blóðþurrðarköstum (blóðflæði til heila minnkar tímabundið)/lítið heilablóðfall eða hjartaöng, eða stífla í æðum til hjarta eða heila
- Blóðtappi í lungum
- Versnandi háþrýstingur
- Sár í meltingarvegi, langvinnt vélindabakflæði
- Hægt getur á hjartslætti
- Blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp
- Blóðrannsóknir geta sýnt óeðlilega lifrarástarfsemi
- Marblettir geta myndast af litlu tilefni vegna blóðflagnafæðar
- Sýking getur komið í skurðsár, óeðlileg útferð úr skurðsári
- Mislitun húðar eða mar
- Sár gróa illa eftir aðgerðir
- Há blóðsykursgildi í blóðrannsóknum
- Verkur á stungustað eða viðbrögð á stungustað
- Útbrot eða upphleypt útbrot sem fylgir kláði
- Lystarleysi
- Liðverkur
- Há gildi ensíma í blóðinu sem koma í ljós við blóðrannsóknir og benda til áverka eða streituáhrifa á hjarta, heila eða vöðvavef
- Munnþurrkur
- Vöðvaslappleiki
- Eymnaverkur
- Óeðlilegt garnagaul

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Útbrot eða sármyndun á einhverjum líkamshluta (t.d. húð, munn, augum, andliti, vörum eða tungu) eða önnur ofnæmiseinkenni á borð við húðútbrot, bjúg í andliti, vörum og tungu, sogkenndan andardrátt, öndunarerfiðleika eða kyngingarörðugleika (getur verið banvænt)
- Bólga í húð, blöðrur í húð eða húðflögnun
- Bráð nýrnabilun
- Lifrabólga (sýkt lifur)
- Bólga í vélinda
- Brisbólga (getur valdið kviðverkjum)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Aðsvif vegna alvarlegs lágþrýstings
- Hjartabilun
- Nýrnabilun
- Hraðari eða óreglulegur hjartsláttur
- Andnað

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dynastat

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Mælt er með því að Dynastat sé notað eins fljótt og unnt er, eftir að það hefur verið leyst upp með leysinum, þó unnt sé að geyma það ef leiðbeiningunum aftast í fylgiseðlinum er fylgt til hins ítrasta.

Stungulyfið á að vera tær og litlaus lausn. **Ef agnir eru** í stungulyfinu eða ef annaðhvort þurrefnið eða lausnin er mislituð má ekki nota lausnina.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dynastat inniheldur

- Virka innihaldsefnið er parecoxib (sem parecoxibnatríum). Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatríum. Lokastyrkur parecoxibs eftir blöndun með 2 ml leysi er 20 mg/ml. Eftir blöndun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn, inniheldur Dynastat um það bil 0,44 mEq af natríum í hverju hettuglasi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Tvínatríumhýdrógenfosfat
Fosfórsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)).

Lýsing á útliti Dynastat og pakkningastærðir

Dynastat er fáanlegt sem hvítt til beinhvítt þurrefni.

Þurrefnið er í hettuglögum úr ólituðu gleri (5 ml) með tappa, lokað með fjólubláu smelluloki (flip-off) á álinnsigli.

Markaðseyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgía.
Framleiðandi: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgía.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 4 301

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel:+351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+ 44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s prodajčja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)152 11 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Skammtar: Ráðlagður skammtur er 40 mg í bláæð (i.v.) eða í vöðva (i.m.) og síðan 20 mg eða 40 mg á 6 til 12 klst. fresti eftir þörfum, mest 80 mg á sólarhring. i.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar. i.m. inndælingu skal gefa hægt og djúpt í vöðvann.

Takmörkuð reynsla er af Dynastat meðferð umfram þrjá daga.

Nota skal lyfið í eins stuttan tíma og mögulegt er og í minnsta virka sólarhringsskammti, þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum með COX-2 hemlum getur aukist með stærri skömmtum og lengd útsetningar.

Eftir markaðssetningu parecoxibs hefur verið tilkynnt um tilvik alvarlegs lágþrýstings skömmu eftir gjöf parecoxibs. Sum þessara tilvika hafa orðið án annarra einkenna bráðaofnæmis. Læknar ættu að vera undir það búnir að meðhöndla alvarlegan lágþrýsting.

Til inndælingar í vöðva (i.m.) eða í bláæð (i.v.). I.m. inndælingu á að gefa hægt og djúpt í vöðva en i.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í fyrirliggjandi æðalegg.

Aðrar íkomuleiðir en i.v. eða i.m.

Aðrar íkomuleiðir en i.v. eða i.m. (t.d. í lið eða í mænuvökva) hafa ekki verið rannsakaðar og ekki ætti að nota þær.

Leysar til blöndunar

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf. Einungis má leysa það upp í einhverri eftirtalinnna lausna:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Ekki má nota eftirtaldar lausnir til blöndunar:

- Notkun Ringerlaktat stungulyfs eða glúkósu 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi til blöndunar veldur því að parecoxib fellur út í lausninni og er því **ekki** ráðlögð.
- Notkun vatns fyrir stungulyf er ekki ráðlögð, því lausnin sem þá fæst er **ekki** jafnþrýstin.

Blöndun

Blandið frostþurrkað parecoxib (sem parecoxibnatríum) við smitgát.

40 mg hettuglas: Fjarlægjið fjólubláa smellulokið þannig að í ljós komi miðja gúmmítappans í 40 mg parecoxib hettuglasinu. Dragið 2 ml af viðeigandi leysi upp í sæfða sprautu og notið til þess sæfða nál. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans og dælið leysinum í 40 mg hettuglasið.

Leysið þurrefnið upp til fulls með því að hvirfla hettuglasinu gætilega og skyggnið uppleyst lyfið, áður en það er notað.

Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða skýjuð eða ef agnir sjást í henni.

Draga á allt innihald hettuglassins upp til einnar lyfjagjafar. Ef nota á minni skammt en 40 mg skal farga afgangslausn.

Samrýmanlegar lausnir í æðaleggi

Útfelling getur myndast ef Dynastat er blandað í lausn með öðrum lyfjum og því má ekki blanda Dynastat öðrum lyfjum hvorki við blöndun eða inndælingu. Ef nota á sama æðalegg hjá sjúklingi fyrir gjöf annars lyfs verður að skola æðalegginn vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat með samrýmanlegri lausn.

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má einungis gefa Dynastat í bláæð eða í vöðva, eða í æðaleggi sem um flæða eftirtaldar lausnir:

- Natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natriumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn; eða
- Ringerlaktat stungulyf, lausn.

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir í þessum kafla, er **ekki ráðlögð** þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

Fullbúna lausn má aðeins nota einu sinni og hana má hvorki geyma í kæli né frysti.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar, sem hvorki ætti að kæla né frysta, í allt að 24 klst. við 25°C. Því ber að líta svo á að hámarksgeymsluþol blandaðs lyfs sé 24 klukkustundir. Vegna mikilvægis örverusmithættu þegar stungulyf eru annars vegar á þó að nota blandað lyfið strax nema blöndun hafi farið fram að viðhafðri viðurkenndri og gildaðri smitgát. Ef þau skilyrði eru ekki uppfyllt eru geymslutími og geymsluskilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans og skulu almennt ekki fara yfir 12 klst. við 25°C.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dynastat 40 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn parecoxib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dynastat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dynastat
3. Hvernig nota á Dynastat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dynastat
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dynastat og við hverju það er notað

Dynastat inniheldur virka efnið parecoxib.

Dynastat er notað til skammtímameðferðar við verkjum eftir aðgerð hjá fullorðnum. Dynastat tilheyrir hópi lyfja sem kallast COX-2 hemlar (stytting á *cyclooxygenasa-2 hemlar*). Verkir og bólga stafa stundum af efnum í líkamanum, sem kallast *prostaglandin*. Dynastat verkar með því að draga úr magni þessara prostaglandina.

2. Áður en byrjað er að nota Dynastat

Ekki má nota Dynastat

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir parecoxibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú hefur fengið alvarlegt ofnæmi (sérstaklega alvarleg einkenni frá húð) fyrir einhverjum lyfjum
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir lyfjum í flokki lyfja sem kallast „sulfonamidar“ (t.d. sum sýklalyf)
- ef þú ert með magasár eða sár í meltingarvegi eða blæðingar í maga eða þörmum
- ef þú hefur fengið ofnæmi fyrir asetýlsalisýlsýru (aspiríni) eða öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) (t.d. ibuprofeni) eða COX-2 hemlum. Óþægindin gætu verið sogkenndur andardráttur (berkjukrampi), slæm nefstífla, kláði í húð, útbrot eða þroti í andliti, vörum eða tungu, annað ofnæmi eða nefsepar eftir notkun þessara lyfja
- ef þú ert þunguð og lengra en 6 mánuði gengin með
- ef þú hefur barn á brjósti
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm)
- ef þú ert með hjartabilun
- ef þú ert að fara í hjartaaðgerð eða æðaskurðaðgerð (þar með taldar allar kransæðaaðgerðir)
- ef þú ert með staðfestan hjartasjúkdóm og/eða heilaæðasjúkdóm, t.d. ef þú hefur fengið hjartaáfall, heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast eða stíflu í æðum til hjartans eða heilans eða hefur farið í aðgerð til að losa stíflu eða hjáveituaðgerð
- ef þú ert með eða hefur haft blóðrásartruflanir

Segið læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef eitthvað af þessu á við því þá verður þér ekki gefið lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú mátt ekki nota Dynastat ef þú ert með sár í maga eða görnum eða blæðingu í maga og görnum

Þú mátt ekki nota Dynastat ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Dynastat er notað:

- Ef þú hefur áður verið með sár, blæðingu eða rof í meltingarvegi
- Ef þú notar asetýlsalisýlsýru (aspirín) eða önnur bólgueyðandi lyf (t.d. ibuprofen)
- Ef þú reykir eða drekkur áfengi
- Ef þú ert með sykursýki
- Ef þú ert með hjartaöng, blóðtappa, háan blóðþrýsting eða hækkað kólesteról
- Ef þú notar blóðþynningarlyf
- Ef þú ert með vökvasöfnun (bjúg)
- Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- Ef þú hefur orðið fyrir vökvatapi, en það getur gerst ef þú hefur verið með niðurgang eða uppköst, eða hefur ekki getað drukkið vökvu
- Ef þú ert með sýkingu, því lyfið getur dulið hækkaðan líkamshita (sem er einkenni sýkingar)
- Ef þú notar lyf sem draga úr blóðstorknun (t.d. warfarín/warfarínlík segavarnarlyf eða tekur inn ný lyf gegn blóðtöppum, t.d. apixaban, dabigatran og rivaroxaban)
- Ef þú notar lyf sem kallast barksterar (t.d. prednisón)
- Ef þú notar lyfjaflokk sem notaður er til að meðhöndla þunglyndi og kallast serótónínenduruppþökuemlar (SSRI-hemlar) (t.d. sertralín)

Dynastat getur valdið hækkun blóðþrýstings eða versnun á háum blóðþrýstingi sem þegar er til staðar, en það getur leitt til aukinna aukaverkana á hjarta. Læknirinn mun líklega hafa eftirlit með blóðþrýstingi hjá þér meðan á meðferð með Dynastat stendur.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Dynastat.

Notkun annarra lyfja samhliða Dynastat

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Lyf geta stundum haft áhrif hvert á annað. Vera má að læknirinn minnki skammt Dynastat eða annarra lyfja, eða að skipta þurfi í önnur lyf. Sér í lagi er mikilvægt að nefna:

- Asetýlsalisýlsýru (aspirín) eða önnur bólgueyðandi lyf
- Fluconazol – notað við sveppasýkingum
- ACE-hemla, angiotensín-II hemla, beta-blokka og þvagræsilyf – notuð við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum
- Ciclosporin eða tacrolimus – notuð eftir líffæraígræðslu
- Warfarin – eða önnur warfarínlík lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir blóðtappa, þ.m.t. nýrri lyf eins og apixaban, dabigatran og rivaroxaban
- Litíum – notað við þunglyndi
- Rifampicin – notað við bakteríusýkingum
- Lyf við hjartsláttartruflunum – notuð til meðferðar við óreglulegum hjartslætti
- Phenytoin og carbamazepin – notuð við flogaveiki
- Methotrexat – notað við iktsýki og krabbameini
- Diazepam – notað til slævingar og við kvíða
- Omeprazol – notað til meðferðar við sárum í meltingarvegi

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

- **Ef þú ert þunguð eða ert að reyna að verða þunguð** áttu að segja læknum frá því. Ekki er ráðlagt að gefa Dynastat á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu og ekki má gefa Dynastat á þremur síðustu mánuðum meðgöngu.
- **Ef þú ert með barn á brjósti** máttu ekki fá Dynastat, þar sem lítið magn Dynastats mun berast í brjóstamjólkina.
- Bólguþandi gigtarlyf, þ.m.t. Dynastat, geta valdið því að konur eiga erfðara með að verða þungaðar. Ef þú hefur í hyggju að verða þunguð eða átt í erfðleikum með að verða þunguð skaltu segja læknum frá því.

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ef inndælingin veldur svima eða þreytu skal hvorki aka bifreið né nota vélar fyrr en þetta er liðið hjá.

Dynastat inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverjum skammti og er því sem næst natríumsnautt.

3. Hvernig nota á Dynastat

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa Dynastat. Fyrir inndælingu þarf að leysa þurrefnið upp og sprauta síðan lausninni í bláæð eða vöðva. Gefa má lyfið sem inndælingu hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar (grönn slanga sem liggur inn í bláæð), eða hægt og djúpt í vöðva. Dynastat má aðeins nota í stuttan tíma og aðeins til verkjastillingar.

Venjulegur upphafsskammtur er 40 mg.

Vera má að gefa þurfi annan skammt, annaðhvort 20 mg eða 40 mg, 6 til 12 klst. eftir fyrsta skammtinn.

Ekki má nota meira en 80 mg á hverjum 24 klst.

Sumum þarf e.t.v. að gefa minni skammta:

- Þeir sem eru með lifrarsjúkdóma
- Þeir sem eru með alvarlega nýrnasjúkdóma
- Sjúklingar eldri en 65 ára sem vega innan við 50 kg
- Þeir sem nota fluconazol.

Ef Dynastat er notað með sterkum verkjalyfjum (svonefndum ópíóíð verkjalyfjum) eins og t.d. morfíni eru skammtar Dynastat þeir sömu og lýst er hér að ofan.

Ef þú færð meira Dynastat en ætlunin var getur þú fundið fyrir aukaverkunum sem lýst hefur verið í tengslum við venjulega skömmtun.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Dynastat og hafðu samstundis samband við lækinn:

- ef þú færð útbrot eða sármyndun á einhvern líkamshluta (t.d. húð, munn, augu, andlit, varir eða tungu) eða einhver önnur ofnæmiseinkenni á borð við húðútbrot, bjúg í andliti, vörum eða tungu, sem getur valdið hvæsandi öndun, öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum – þetta gerist **mjög sjaldan**

- ef þú færð blöðrur á húð eða húðflögnun – þetta gerist **mjög sjaldan**
- einkenni frá húð geta komið fram hvenær sem er en þeirra verður oftast vart á fyrsta mánuði meðferðar; aukaverkanir á húð, sem tilkynnt hefur verið um, virðast vera algengari eftir notkun valdecoxib, lyfs sem er skylt parecoxib, en eftir notkun annarra COX-2 hemla
- ef þú hefur gulu (gulleit húð eða augnhvítan verður gul)
- ef þú verður var/vör við einkenni um blæðingu í maga eða þörmum, svo sem svartar eða blóðlitaðar hægðir eða blóðug uppköst

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ógleði

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Breytingar á blóðþrýstingi (hækkun eða lækkun)
- Bakverkur
- Ökklar, fótleggir og fætur geta þrútnað (bjúgur)
- Dofi – hugsanlegur missir snerti- og hitaskyns í húð
- Uppköst, kvíðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, uppþemba og vindgangur
- Rannsóknir geta sýnt óeðlilega nýrnastarfsemi
- Æsingur eða svefntruflanir
- Sundl
- Hætta er á blóðleysi – breytingar á rauðum blóðkornum eftir aðgerð sem geta valdið þreytu og mæði
- Særindi í hálsi eða öndunarörðugleikar (mæði)
- Húðkláði
- Þvagmyndun getur minnkað
- Tannholubeinbólga (bólga og sársauki eftir tanndrátt)
- Aukin svitamyndun
- Lág kalíumgildi koma fram í blóðrannsóknum

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Hjartaáfall
- Hætta getur verið á sjúkdómi í heilæðum, t.d. heilablóðfalli eða blóðþurrðarköstum (blóðflæði til heila minnkar tímabundið)/lítið heilablóðfall eða hjartaöng, eða stífla í æðum til hjarta eða heila
- Blóðtappi í lungum
- Versnandi háþrýstingur
- Sár í meltingarvegi, langvinnt vélindabakflæði
- Hægt getur á hjartslætti
- Blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp
- Blóðrannsóknir geta sýnt óeðlilega lifrarástarfsemi
- Marblettir geta myndast af litlu tilefni vegna blóðflagnafæðar
- Sýking getur komið í skurðsár, óeðlileg útferð úr skurðsári
- Mislitun húðar eða mar
- Sár gróa illa eftir aðgerðir
- Há blóðsykursgildi í blóðrannsóknum
- Verkur á stungustað eða viðbrögð á stungustað
- Útbrot eða upphleypt útbrot sem fylgir kláði
- Lystarleysi
- Liðverkur
- Há gildi ensíma í blóðinu sem koma í ljós við blóðrannsóknir og benda til áverka eða streituáhrifa á hjarta, heila eða vöðvavef
- Munnþurrkur
- Vöðvaslappleiki
- Eymnaverkur
- Óeðlilegt garnagaul

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Útbrot eða sármyndun á einhverjum líkamshluta (t.d. húð, munn, augum, andliti, vörum eða tungu) eða önnur ofnæmiseinkenni á borð við húðútbrot, bjúg í andliti, vörum og tungu, sogkenndan andardrátt, öndunarerfiðleika eða kyngingarörðugleika (getur verið banvænt)
- Bólga í húð, blöðrur í húð eða húðflögnun
- Bráð nýrnabilun
- Lifrabólga (sýkt lifur)
- Bólga í vélinda
- Brisbólga (getur valdið kviðverkjum)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Aðsvíf vegna alvarlegs lágþrýstings
- Hjartabilun
- Nýrnabilun
- Hraðari eða óreglulegur hjartsláttur
- Andnaud

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dynastat

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Mælt er með því að Dynastat sé notað eins fljótt og unnt er, eftir að það hefur verið leyst upp með leysinum, þó unnt sé að geyma það ef leiðbeiningunum aftast í fylgiseðlinum er fylgt til hins ítrasta. Stungulyfið á að vera tær og litlaus lausn. **Ef agnir eru** í stungulyfinu eða ef annaðhvort þurrefnið eða lausnin er mislituð má ekki nota lausnina.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dynastat inniheldur

- Virka innihaldsefnið er parecoxib (sem parecoxibnatríum). Hvert hettuglas inniheldur 40 mg parecoxib, sem 42,36 mg parecoxibnatríum. Lokastyrkur parecoxibs eftir blöndun með 2 ml leysi er 20 mg/ml. Eftir blöndun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn, inniheldur Dynastat um það bil 0,44 mEq af natríum í hverju hettuglasi.

- Önnur innihaldsefni eru:

Þurrefni

Tvínatríumhýdrógenfosfat

Fosfórsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)).

Leysir

Natríumklóríð

Saltsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Dynastat og pakkningastærðir

Dynastat er fáanlegt sem hvítt til beinhvítt þurrefni.

Þurrefnið er í hettuglösum úr ólituðu gleri (5 ml) með tappa, lokað með fjólubláu smelluloki (flip-off) á álinnsigli.

Leysirinn er í lykjum úr ólituðu, hlutlausu gleri (2 ml).

Markaðseyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgía.

Framleiðandi: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgía.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 5500555 51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 4 301

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel:+351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s prodročja
farmaceutvske 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

<-----

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Skammtar: Ráðlagður skammtur er 40 mg í bláæð (i.v.) eða í vöðva (i.m.) og síðan 20 mg eða 40 mg á 6 til 12 klst. fresti eftir þörfum, mest 80 mg á sólarhring. i.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í æðalegg sem er til staðar. i.m. inndælingu skal gefa hægt og djúpt í vöðvann.

Takmörkuð reynsla er af Dynastat meðferð umfram þrjá daga.

Nota skal lyfið í eins stuttan tíma og mögulegt er og í minnsta virka sólarhringsskammti, þar sem hætta á hjarta- og æðasjúkdómum með COX-2 hemlum getur aukist með stærri skömmtum og lengd útsetningar.

Eftir markaðssetningu parecoxibs hefur verið tilkynnt um tilvik alvarlegs lágþrýstings skömmu eftir gjöf parecoxibs. Sum þessara tilvika hafa orðið án annarra einkenna bráðaofnæmis. Læknar ættu að vera undir það búnir að meðhöndla alvarlegan lágþrýsting.

Til inndælingar í vöðva (i.m.) eða í bláæð (i.v.). I.m. inndælingu á að gefa hægt og djúpt í vöðva en i.v. inndælingu (bolus) má gefa hratt og beint í bláæð eða í fyrirliggjandi æðalegg.

Aðrar íkomuleiðir en i.v. eða i.m.

Aðrar íkomuleiðir en i.v. eða i.m. (t.d. í lið eða í mænuvökva) hafa ekki verið rannsakaðar og ekki ætti að nota þær.

Leysar til blöndunar

Ekki má blanda þessu lyfi við önnur lyf. Einungis má leysa það upp í einhverri eftirtalinna lausna:

- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Ekki má nota eftirtaldar lausnir til blöndunar:

- Notkun Ringerlaktat stungulyfs eða glúkósu 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi til blöndunar veldur því að parecoxib fellur út í lausninni og er því **ekki** ráðlögð.
- Notkun vatns fyrir stungulyf er ekki ráðlögð, því lausnin sem þá fæst er **ekki** jafnþrýstin.

Blöndun

Blandið frostþurrkað parecoxib (sem parecoxibnatríum) við smitgát.

40 mg hettuglas: Fjarlægið fjólbláa smellulokið þannig að í ljós komi miðja gúmmítappans í 40 mg parecoxib hettuglasinu. Dragið 2 ml af viðeigandi leysi upp í sæfða sprautu og notið til þess sæfða nál. Stingið nálinni í gegnum miðju gúmmítappans og dælið leysinum í 40 mg hettuglasið.

Leysið þurrefnið upp til fulls með því að hvirfla hettuglasinu gætilega og skyggnið uppleyst lyfið, áður en það er notað.

Ekki má nota lausnina ef hún er mislituð eða skýjuð eða ef agnir sjást í henni.

Draga á allt innihald hettuglassins upp til einnar lyfjagjafar. Ef nota á minni skammt en 40 mg skal farga afgangslausn.

Samrýmanlegar lausnir í æðaleggi

Útfelling getur myndast ef Dynastat er blandað í lausn með öðrum lyfjum og því má ekki blanda Dynastat öðrum lyfjum hvorki við blöndun eða inndælingu. Ef nota á sama æðalegg hjá sjúklingi fyrir gjöf annars lyfs verður að skola æðalegginn vandlega fyrir og eftir gjöf Dynastat með samrýmanlegri lausn.

Eftir blöndun með viðeigandi leysi má einungis gefa Dynastat í bláæð eða í vöðva, eða í æðaleggi sem um flæða eftirtaldar lausnir:

- Natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf/innrennslislyf, lausn.
- Glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislyf, lausn.
- Natriumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) og glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf/innrennslislyf, lausn; eða
- Ringerlaktat stungulyf, lausn.

Inndæling í æðalegg sem um flæðir glúkósa 50 mg/ml (5%) í Ringerlaktat stungulyfi eða aðrir innrennslisvökvar, sem ekki eru tilgreindir í þessum kafla, er **ekki ráðlögð** þar sem slíkt getur valdið útfellingu úr lausninni.

Fullbúna lausn má aðeins nota einu sinni og hana má hvorki geyma í kæli né frysti.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar, sem hvorki ætti að kæla né frysta, í allt að 24 klst. við 25°C. Því ber að líta svo á að hámarksgeymsluþol blandaðs lyfs sé 24 klukkustundir. Vegna mikilvægis örverusmithættu þegar stungulyf eru annars vegar á þó að nota blandað lyfið strax nema blöndun hafi farið fram að viðhafðri viðurkenndri og gildaðri smitgát. Ef þau skilyrði eru ekki uppfyllt eru geymslutími og geymsluskilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans og skulu almennt ekki fara yfir 12 klst. við 25°C.