

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib (som 42,36 mg parekoksibnatrium). Etter rekonstituering er konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml av rekonstituert pulver inneholder 40 mg parekoksib.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose.

Etter rekonstituering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning inneholder Dynastat ca. 0,44 mmol natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).
Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til korttidsbehandling av postoperativ smerte hos voksne.

Beslutningen om å forskrive en selektiv cyklooksigenase-2 (COX-2)-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 40 mg administrert intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) etterfulgt av 20 mg eller 40 mg hver 6. til 12. time etter behov, men maksimalt 80 mg/dag.

Da den kardiovaskulære risikoen ved COX-2-spesifikke hemmere kan øke med dose og varighet av eksponering, skal behandlingen ha så kort varighet som mulig og laveste effektive daglige dose brukes. Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk med opioidanalgetika

Opioidanalgetika kan brukes samtidig med parekoksib, med dosering som beskrevet i avsnittet over. I alle kliniske undersøkelser ble parekoksib administrert ved faste tidsintervaller, mens opioider ble dosert ved behov.

Eldre

Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter (≥ 65 år). Til eldre som veier mindre enn 50 kg skal imidlertid behandlingen initieres med halvparten av anbefalt dose Dynastat og maksimum daglig dose reduseres til 40 mg (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ikke klinisk erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). Bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 5.2).

Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 – 6). Dynastat bør igangsettes med forsiktighet og som halvparten av vanlig anbefalt dose til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 – 9) og maksimal daglig dose bør reduseres til 40 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller pasienter som kan være disponert for væskeretensjon, skal parekoksib initieres ved laveste anbefalte dose (20 mg) og pasientens nyrefunksjon skal følges nøye (se pkt. 4.4 og 5.2). På basis av farmakokinetikken er det ikke nødvendig med justering av dosen til pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 80 ml/min).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av parekoksib hos barn under 18 år er ikke undersøkt. Ingen kliniske data er tilgjengelig. Parekoksib anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bolusinjeksjon kan gis raskt og direkte i en vene eller en eksisterende intravenøs tilgang. Intramuskulær injeksjon bør gis langsomt og dypt i muskelen. For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Utfelling kan forekomme dersom Dynastat blandes med løsninger som inneholder andre legemidler. Dynastat skal derfor ikke blandes med andre legemidler, verken under oppløsning eller injeksjon. Hos pasienter hvor det samme i.v. infusjonssettet skal benyttes til å injisere et annet legemiddel, må infusjonssettet skylles grundig med en løsning man vet er kompatibel før og etter injeksjonen med Dynastat.

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsvæsker, skal Dynastat **kun** injiseres i.v. eller i.m. eller inn i i.v. infusjonssett med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning for injeksjons-/infusjonsvæske eller
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

Injeksjon inn i et eksisterende intravenøst infusjonssett med glukose 50 mg/ml (5%) i Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning eller andre i.v. væsker som ikke er ført opp på listen ovenfor anbefales **ikke**, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere alvorlig allergisk reaksjon mot noe legemiddel, spesielt hudreaksjoner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eller pasienter med kjent overfølsomhet mot sulfonamider (se pkt. 4.4 og 4.8).

Aktivt magesår eller gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som har utviklet bronkospasme, akutt rhinitt, nesepolypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller ikke-steroider

antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive COX-2 -hemmere.

Tredje trimester av graviditeten og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score ≥10).

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

Behandling av postoperativ smerte etter koronar bypass-kirurgi (CABG) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dynastat har blitt undersøkt i dental-, ortopedisk-, gynekologisk- (i hovedsak hysterektomi) og koronar bypass-kirurgi. Det foreligger begrenset erfaring fra andre typer kirurgi, for eksempel gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se pkt. 5.1).

Annen administrasjonsvei enn i.v. eller i.m. (for eksempel intraartikulær, intratekal) er ikke undersøkt og skal ikke brukes.

På grunn av risiko for mer bivirkninger ved høyere doser av parekoksib, andre COX-2-hemmere og NSAIDs, bør pasienter som behandles med parekoksib følges opp etter doseøkning, og ved fravær av en bedret effekt bør andre terapeutiske muligheter vurderes (se pkt. 4.2). Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager (se pkt. 5.1).

Dersom pasienter blir verre under behandlingen med tanke på funksjonen i noen av organsystemene beskrevet ovenfor, skal nødvendige tiltak iverksettes og seponering av behandling med parekoksib skal vurderes.

Kardiovaskulær

COX-2-hemmere har blitt forbundet med økt risiko for kardiovaskulære og trombotiske bivirkninger ved langtidsbruk. Nøyaktig hvor stor risiko som er forbundet med en enkeltdose er ikke fastslått, heller ikke nøyaktig sammenheng mellom behandlingsvarighet og økt risiko.

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med parekoksib etter nøye vurdering (se 5.1).

Nødvendige tiltak må gjennomføres og seponering av parekoksib-behandling bør vurderes hvis det oppstår kliniske tegn på forverring av spesifikke kliniske symptomer hos disse pasientene. Dynastat har ikke blitt undersøkt ved andre kardiovaskulære revaskulariseringsprosedyrer enn koronar bypass-kirurgi (CABG). Studier utført ved andre operasjonsprosedyrer enn koronar bypass-kirurgi inkluderte kun pasienter med American Society of Anaesthesiology (ASA) klinisk status klasse I-III.

Acetylsalisylsyre og andre NSAIDs

COX-2-selektive hemmere erstatter ikke acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulær tromboembolisk sykdom, på grunn av manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 5.1). Forsiktighet må utvises når Dynastat gis samtidig med warfarin og andre perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5). Samtidig behandling med parekoksib og andre NSAIDs som ikke er ASA bør unngås.

Dynastat kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon (se pkt. 5.1). I isolerte tilfeller er forverring av infeksjoner i bløtvev beskrevet i forbindelse med bruk av NSAIDs og i ikke-kliniske

studier med Dynastat. (se pkt. 5.3). I tillegg må man utvise forsiktighet og kontrollere operasjonssåret for infeksjonstegn hos kirurgiske pasienter som behandles med Dynastat.

Gastrointestinale

Øvre gastrointestinale (GI) komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger [PUB's]), noen med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med parekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling hos pasientene som har størst risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom som sår og GI-blødning eller pasienter som bruker acetylsalisylsyre samtidig. NSAID-klassen er også forbundet med økte GI-komplikasjoner ved samtidig bruk av glukokortikoider, selektive serotoninreopptakshemmere, andre blodplatehemmere, andre NSAIDs eller hos pasienter som inntar alkohol. Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sår dannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) når parekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inklusive erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt og Stevens-Johnsons syndrom (noen av dem fatale) er blitt rapportert etter markedsføringstidspunkt hos pasienter som har fått parekoksib. I tillegg er fatale tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse rapportert ved bruk av valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) etter markedsføringstidspunktet og kan ikke utelukkes for parekoksib (se pkt. 4.8). Enkelte NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, har vært forbundet med økt risiko for generalisert bulløst fiksert legemiddeleksantem (GBFDE). DRESS-syndrom kan forekomme ved eksponering for parekoksib basert på andre alvorlige hudreaksjoner som er rapportert ved eksponering for celekoksib og valdekoksib. Pasienter synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåneden.

Behandlerne må ta hensiktsmessige forholdsregler for å monitorere alvorlige hudreaksjoner under behandlingen, f.eks. flere pasientkonsultasjoner. Pasienter skal rådes til å umiddelbart underrette deres lege om enhver plutselig hudforandring.

Parekoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet. Alvorlige hudreaksjoner er kjent for å forekomme med NSAIDs inkludert selektive COX-2-hemmere så vel som andre legemidler. Allikevel synes hyppigheten av rapporterte alvorlige hudreaksjoner å være høyere for valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) sammenliknet med andre selektive COX-2-hemmere. Pasienter som har sulfonamidallergi kan ha større risiko for hudreaksjoner (se pkt. 4.3). Pasienter uten kjent sulfonamidallergi kan også risikere alvorlige hudreaksjoner.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner (anafylaksi og angioødem) er rapportert hos pasienter som har fått valdekoksib og parekoksib (se pkt. 4.8.). Noen av disse reaksjonene har forekommet hos pasienter som har sulfonamidallergi (se pkt. 4.3). Behandling med parekoksib skal avsluttes ved første tegn til overfølsomhet.

Tilfeller med alvorlig hypotensjon kort tid etter administrering av parekoksib er blitt rapportert etter markedsføring av parekoksib. Noen av disse tilfellene er oppstått uten andre tegn på anafylaksi. Legen bør være forberedt på å behandle alvorlig hypotensjon.

Væskeretensjon, ødem, nyrer

I likhet med andre legemidler kjent for å hemme prostaglandinsyntesen, er væskeretensjon og ødem observert hos noen pasienter som tar parekoksib. Derfor skal parekoksib brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon, ved tidligere ødem, eller andre forhold som disponerer for, eller forverres ved væskeretensjon inkludert pasienter som behandles med diuretika eller andre med risiko for hypervolemi. Hvis det oppstår en klinisk forverring av tilstanden hos disse pasientene, skal forhåndsregler tas inkludert å avslutte behandlingen med parekoksib.

Akutt nyresvikt er rapportert i undersøkelser etter markedsføring hos pasienter som har fått parekoksib (se pkt. 4.8). Siden hemming av prostaglandinsyntese kan resultere i svekket nyrefunksjon og væskeretensjon, bør forsiktighet utvises når Dynastat gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) eller hypertensjon, eller til pasienter med nedsatt hjerte- eller lever-funksjon eller andre tilstander som disponerer for væskeretensjon.

Forsiktighet må utvises når behandling med Dynastat initieres hos dehydrerte pasienter. I slike tilfeller anbefales det å rehydrere pasienten først, og så starte behandlingen med Dynastat.

Hypertensjon

I likhet med alle NSAIDs kan parekoksib føre til hypertensjon eller forverring av allerede eksisterende hypertensjon og kan i begge tilfeller bidra til økt forekomst av kardiovaskulære hendelser. Parekoksib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon. Blodtrykket skal måles hyppig ved oppstart av parekoksib og gjennom hele behandlingen. Hvis blodtrykket øker signifikant skal alternativ behandling vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Dynastat bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 - 9) (se pkt. 4.2).

Bruk med perorale antikoagulantia

Samtidig bruk av NSAIDs og perorale antikoagulantia øker risikoen for blødning. Perorale antikoagulantia inkluderer warfarin/kumarin-typen og nye antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroksaban) (se pkt. 4.5).

Innhold av natrium

Dynastat inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulasjonsterapi bør monitoreres, spesielt i de første dagene etter at behandling med Dynastat initieres hos pasienter som får warfarin eller andre antikoagulantia, siden disse pasientene har en forhøyet risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får perorale antikoagulantia skal protrombintid INR derfor monitoreres nøye, spesielt i de første dagene etter at behandling med parekoksib initieres eller parekoksib-dosen endres (se pkt. 4.4).

Dynastat hadde ingen effekt på acetylsalisylsyre-mediert hemming av plateaggregering eller blødningstid. Kliniske forsøk indikerer at Dynastat kan gis sammen med lavdose acetylsalisylsyre (≤ 325 mg). Som for andre NSAIDs, er det i studier sett en forhøyet risiko for gastrointestinale sår eller andre gastrointestinale komplikasjoner ved samtidig bruk av lavdose acetylsalisylsyre, sammenlignet med bruk av parekoksib alene (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av parekoksib og heparin påvirker ikke farmakodynamikken til heparin (aktivert partiell tromboplastin-tid) sammenliknet med heparin alene.

Hemming av prostaglandiner ved bruk av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, kan redusere effekten av angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika. Denne interaksjonen bør tas opp til vurdering hos pasienter som får parekoksib samtidig med ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika.

Hos eldre pasienter med væske mangel (inkludert de som behandles med diuretika) eller de med redusert nyrefunksjon, kan samtidig bruk av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, sammen med ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister resultere i videre skade på nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt. Disse påvirkningene er vanligvis reversible.

Samtidig administrering av disse legemidlene bør derfor gjøres med forsiktighet. Pasienter skal være

tilstrekkelig hydrert, og behovet for å monitorere nyrefunksjon skal vurderes ved oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Det har vært antydning at samtidig administrering av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin eller takrolimus på grunn av NSAID-effekter på prostaglandiner i nyrene. Nyrefunksjon bør monitoreres når parekoksibnatrium og et av disse legemidlene gis samtidig.

Dynastat kan gis samtidig med opioidanalgetika. I kliniske studier ble daglig behov for opioider redusert signifikant når det ble gitt samtidig med parekoksib.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til parekoksib (eller dets aktive metabolitt valdekoksib)

Parekoksib hydrolyseres raskt til den aktive metabolitten valdekoksib. Studier hos mennesker har vist at valdekoksib-metabolisme hovedsakelig skjer via CYP3A4 og 2C9 isoenzymer.

Valdekoksib i plasma (AUC og C_{max}) økte (henholdsvis 62 % og 19 %) når legemidlet ble gitt samtidig med flukonazol (hovedsakelig en CYP2C9-hemmer), noe som indikerer at dosen av parekoksib bør reduseres hos pasienter som også får behandling med flukonazol.

Valdekoksib i plasma (AUC og C_{max}) økte (henholdsvis 38 % og 24 %) når legemidlet ble gitt samtidig med ketokonazol (CYP3A4-hemmer). Imidlertid vil det vanligvis ikke være nødvendig med dosejustering for pasienter som får ketokonazol.

Effekten av enzyminduksjon har ikke blitt undersøkt. Metabolismen av valdekoksib kan øke når det gis samtidig med enzyminduserende midler som rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller deksametason.

Effekten av parekoksib (eller dets aktive metabolitt valdekoksib) på farmakokinetikken til andre legemidler

Behandling med valdekoksib (40 mg to ganger daglig i 7 dager) ga en 3-dobling av plasmakonsentrasjoner av deksametason (CYP2D6-substrat). Forsiktighet må derfor utvises når Dynastat gis samtidig med legemidler som metaboliseres i hovedsak via CYP2D6 og som har smalt terapeutisk vindu (f.eks. flekainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaeksponering for omeprazol (CYP 2C19-substrat) 40 mg en gang daglig økte med 46 % etter administrering av valdekoksib 40 mg to ganger daglig i 7 dager, mens plasmaeksponeringen for valdekoksib var upåvirket. Dette indikerer at selv om valdekoksib ikke metaboliseres av CYP 2C19, kan det være en hemmer av dette isoenzymet. Forsiktighet bør derfor utvises når Dynastat administreres med legemidler som er kjent for å være substrater for CYP 2C19 (f.eks. fenytoin, diazepam eller imipramin).

I to farmakokinetiske interaksjonsstudier hos pasienter med reumatoid artritt som ukentlig fikk en fast metotreksat-dose (5–20 mg/uke som en enkeltdose, peroralt eller intramuskulært), hadde peroralt administrert valdekoksib (10 mg to ganger daglig eller 40 mg to ganger daglig) liten eller ingen effekt på steady-state plasmakonsentrasjonen av metotreksat. Forsiktighet anbefales imidlertid når metotreksat administreres samtidig med NSAIDs, fordi NSAID-administrering kan resultere i økte plasmanivåer av metotreksat. Behov for adekvat monitorering av metotreksat-relatert toksisitet skal vurderes når parekoksib og metotreksat administreres samtidig.

Samtidig administrering av valdekoksib og litium ga signifikant nedgang i litium-clearance i serum (25 %) og renal clearance (30 %) med en serumkonsentrasjon 34 % høyere enn litium gitt alene. Litium serumkonsentrasjon bør monitoreres nøye hos pasienter som får litium dersom behandling med parekoksib initieres eller endres.

Samtidig administrering av valdekoksib med glibenklamid (CYP3A4-substrat) påvirket hverken farmakokinetikken (eksponeringen) eller farmakodynamikken (blod-glukose eller insulin-nivå) av

glibenklamid.

Anestetika til injeksjon

Samtidig administrering av parekoksib 40 mg i.v. med propofol (CYP 2C9-substrat) eller midazolam (CYP 3A4-substrat) påvirket hverken farmakokinetikken (metabolisme og eksponering) eller farmakodynamikken (EEG-effekter, psykomotoriske tester og oppvåkning fra sedasjon) for i.v. propofol eller i.v. midazolam. I tillegg hadde samtidig administrering av valdekoksib ingen klinisk signifikant effekt på den hepatiske eller intestinale CYP 3A4-medierte metabolismen for peroralt administrert midazolam. Administrering av 40 mg parekoksib i.v. hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken for i.v. fentanyl eller i.v. alfentanil (CYP 3A4-substrater).

Anestetika til inhalasjon

Det er ikke gjort noen formelle interaksjonsstudier. I studier ved kirurgi der parekoksib ble administrert før operasjon har det ikke vært observert tegn på farmakodynamisk interaksjon hos pasienter som fikk parekoksib og inhalasjonsanestetikaene lystgass og isofluran (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av parekoksib hos gravide kvinner eller kvinner under fødsel. Imidlertid kan hemming av prostaglandinsyntesen ha en negativ innvirkning på svangerskapet. Data fra epidemiologiske studier tyder på en økt risiko for spontanabort etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Hos dyr har administrering av prostaglandinsyntesehemmere, inkludert parekoksib, vist seg å resultere i økt pre- og post-implantasjonstap og embryo-føtal dødelighet (se pkt. 5.1 og 5.3). Fra og med uke 20 i svangerskapet kan bruk av Dynastat føre til oligohydramnion som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter oppstart av behandling og er vanligvis reversibelt etter seponering. I tillegg er det rapportert om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, der de fleste tilfellene gikk over etter at behandlingen ble avsluttet. Dynastat skal derfor ikke brukes i første og andre trimester av svangerskapet med mindre det er helt nødvendig. Hvis Dynastat brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i første og andre trimester av svangerskapet, skal dosen og behandlingsvarigheten holdes så lav og kort som mulig. Antenatal overvåking for oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus skal vurderes etter eksponering for Dynastat i flere dager fra svangerskapsuke 20 og utover. Dynastat skal seponeres ved påvisning av oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus.

I svangerskapets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- nyredysfunksjon (se over),

mor og barn, ved slutten av svangerskapet, for:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en antiaggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av sammentrekninger i livmoren, noe som fører til forsinket eller forlenget fødsel.

Dynastat er derfor kontraindisert i tredje trimester av svangerskapet. (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Administrering av en enkeltdose parekoksib til ammende kvinner etter keisersnitt resulterte i utskillelse av en relativt liten mengde parekoksib og dets aktive metabolitt valdekoksib i morsmelk, og dette resulterte i en lav relativ dose for spedbarnet (omtrent 1 % av morens vektjusterte dose). Dynastat skal ikke administreres til kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Som for alle kjente legemidler som hemmer cyklooksigenase/prostaglandinsyntesen, er Dynastat ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.3, 5.1 og 5.3).

Basert på virkemåten kan bruk av NSAIDs forsinke eller forhindre ruptur av eggstokkfollikler, som har blitt knyttet til reversibel infertilitet hos noen kvinner. Hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller som blir undersøkt for infertilitet, bør det vurderes å seponere bruken av NSAIDs, inkludert Dynastat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet, eller trøtthet etter å ha fått Dynastat, bør la være å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den mest vanlige bivirkningen for Dynastat er kvalme. De mest alvorlige reaksjonene er mindre vanlig til sjelden, og inkluderer kardiovaskulære hendelser slik som myokardialt infarkt og alvorlig hypotensjon, så vel som overfølsomhet slik som anafylaksi, angioødem og alvorlige hudreaksjoner. Etter koronar bypass-kirurgi har pasienter som får Dynastat en høyere risiko for blant annet kardiovaskulære/ tromboemboliske hendelser (inkludert myokardialt infarkt, slag/TIA, lungeemboli og dyp venetrombose, se pkt. 4.3 og 5.1), postoperative sårinfeksjoner eller komplikasjoner ved leging av sternale operasjonssår.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som fikk parekoksib (N=5 402) i 28 placebo-kontrollerte kliniske studier. Rapporter fra erfaring etter markedsføring er listet med frekvens "ikke kjent" fordi de respektive frekvensene ikke kan estimeres ut i fra tilgjengelig data. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger listet opp ved bruk av MedDRA terminologi og presentert i rekkefølge med avtagende alvorlighet.

Bivirkningsfrekvens				
<i>Svært vanlige</i> (≥1/10)	<i>Vanlige</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Mindre vanlige</i> (≥1/1000 til <1/100)	<i>Sjeldne</i> (≥1/10 000 til <1/1000)	<i>Ikke kjent</i>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>				
	Faryngitt, alveolær osteitt	Unormal sternal serøs sårdrainasje, sårinfeksjon		
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>				
	Postoperativ anemi	Trombocytopeni		
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				
			Anafylaktisk reaksjon	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>				
	Hypokalemi	Hyperglykemi, anoreksi		
<u>Psykiatriske lidelser</u>				
	Agitasjon, søvnløshet			
<u>Nevrologiske sykdommer</u>				
	Hypoestesi, svimmelhet	Cerebrovaskulær sykdom		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>				

Bivirkningsfrekvens				
<i>Svært vanlige</i> (≥1/10)	<i>Vanlige</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Mindre vanlige</i> (≥1/1000 til <1/100)	<i>Sjeldne</i> (≥1/10 000 til <1/1000)	<i>Ikke kjent</i>
		Smerter i øret		
<u>Hjertesykdommer</u>				
		Hjerteinfarkt, bradykardi		Sirkulatorisk kollaps, kongestiv hjertesvikt, takykardi
<u>Karsykdommer</u>				
	Hypertensjon, hypotensjon	Hypertensjon (forverring), ortostatisk hypotensjon		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>				
	Respirasjonssvikt	Lungeemboli		Dyspné
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>				
Kvalme	Abdominal smerte, brekninger, forstoppelse, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalsår, gastroøsofageal reflukssykdom, munntørrehet, unormale gastrointestinale lyder	Pankreatitt, øsofagitt, munnødem (perioral hevelse)	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>				
	Kløe, hyperhidrose	Ekkymose, utslett, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>				
	Ryggmerter	Artralgi		
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				
	Oliguri		Akutt nyresvikt	Nyresvikt
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>				
	Perifere ødemer	Asteni, smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet		Overfølsomhetsreaksjoner inklusive anafylaksi og angioødem
<u>Undersøkelser</u>				
	Økning i kreatinin	Forhøyet kreatininfosfokinasen, forhøyet laktatdehydrogenase, forhøyet ASAT, forhøyet ALAT, forhøyet urinstoff		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner etter kirurgiske inngrep</u>				

Bivirkningsfrekvens				
<i>Svært vanlige</i> (≥1/10)	<i>Vanlige</i> (≥1/100 til <1/10)	<i>Mindre vanlige</i> (≥1/1000 til <1/100)	<i>Sjeldne</i> (≥1/10 000 til <1/1000)	<i>Ikke kjent</i>
		Postoperative komplikasjoner (hudrelaterte)		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter at legemidlet kom på markedet har toksisk epidermal nekrolyse blitt rapportert ved bruk av valdekoksib, og kan ikke utelukkes for parekoksib (se pkt. 4.4). I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger rapportert ved bruk av NSAIDs og kan ikke utelukkes for Dynastat: bronkospasme og hepatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Rapportering av overdose med parekoksib har vært assosiert med bivirkninger som også er beskrevet ved anbefalte doser av parekoksib.

I tilfelle akutt overdose bør pasienter gis symptomatisk og understøttende behandling. Det finnes ingen spesifikke motgifter. Parekoksib er et prodrug for valdekoksib. Valdekoksib elimineres ikke ved hemodialyse. Forsert diurese eller alkalisering av urinen er sannsynligvis ikke nyttig på grunn av høy proteinbinding av valdekoksib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, Koksiber, ATC-kode: M01 AH04

Parekoksib er et prodrug for valdekoksib. Valdekoksib er en selektiv COX-2-hemmer innenfor det kliniske doseområdet. Cyklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli induert av proinflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og sentralnervøse funksjoner (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved magesårtilheling. COX-2 er identifisert i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1-hemmende NSAIDs og COX-2-selektive hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. COX-2-selektive hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostasyklin uten å påvirke tromboksen i blodplatene. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ikke klarlagt.

Parekoksib er blitt brukt under en rekke større og mindre kirurgiske inngrep. Effekten av Dynastat ble dokumentert i studier ved dental-, gynekologisk- (hysterektomi), ortopedisk- (utskifting av kne og hofteledd) og koronar bypass-operasjon. Den første merkbare smertestillende effekt ble påvist etter

7 – 13 minutter, med klinisk smertestillende effekt påvist etter 23 – 39 minutter og maks effekt innen 2 timer etter administrering av 40 mg i.v. eller i.m. Dynastat. Graden av smertestillende effekt etter en 40 mg dose var sammenlignbar med effekten av ketorolac 60 mg i.m. eller ketorolac 30 mg i.v. Etter en enkelt dose var varigheten av den smertestillende effekten avhengig av dose og klinisk smertemodell, og den varte fra 6 til mer enn 12 timer.

Bruk av parekoksib i mer enn 3 dager

De fleste studiene ble gjennomført med dosering av parekoksib i opptil 3 dager. Data fra 3 randomiserte placebokontrollerte studier, der protokollene tillot behandling med parekoksib i > 3 dager, ble slått sammen og analysert. I den sammenslåtte analysen som omfattet 676 pasienter fikk 318 pasienter placebo og 358 fikk parekoksib. Blant pasientene som ble behandlet med parekoksib fikk 317 pasienter parekoksib i opptil 4 dager, 32 pasienter fikk parekoksib i opptil 5 dager, mens kun 8 pasienter ble behandlet i opptil 6 dager, og 1 pasient i 7 eller flere dager. Blant pasientene som ble behandlet med placebo fikk 270 pasienter placebo i opptil 4 dager, 43 pasienter fikk placebo i opptil 5 dager, mens kun 3 pasienter ble behandlet med placebo i opptil 6 dager, og 2 pasienter i 7 eller flere dager. Begge gruppene hadde lignende demografi. Gjennomsnittlig (SD) varighet av behandlingen var 4,1 (0,4) dager for parekoksib og 4,2 (0,5) dager for placebo. Behandlingsintervallet var 4–7 dager for parekoksib og 4–9 dager for placebo. Forekomsten av bivirkninger hos pasienter som fikk parekoksib i 4–7 dager (median varighet på 4 dager) var lav etter 3. behandlingsdag og tilsvarte placebo.

Opioidsparende effekt

I en placebo-kontrollert studie ved ortopedisk og generell kirurgi (n=1050) fikk pasienter Dynastat som en initial parenteral dose på 40 mg i.v. etterfulgt av 20 mg to ganger daglig i minimum 72 timer, i tillegg til at de fikk standardbehandling inkludert pasientkontrollert smertelindring med opioider. Reduksjon i opioidbruk ved Dynastat-behandling på dag 2 og 3 var 7,2 mg og 2,8 mg (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduksjonen i opioidbruk var forbundet med signifikant reduksjon i opioidrelaterte bivirkninger rapportert av pasientene. Det ble vist en ytterligere smertelindring sammenliknet med opioid brukt alene. Ytterligere studier ved andre typer operasjoner ga tilsvarende observasjoner. Det er ingen data som tyder på at det totalt sett er mindre bivirkninger dersom opioider kombineres med parekoksib enn ved kombinasjon med placebo.

Gastrointestinale studier

Insidensen av endoskopisk observerte gastroduodenale sår eller erosjoner hos friske unge og eldre (≥ 65 år) personer som fikk Dynastat i korttids-studier (7 dager) (5-21 %), var statistisk signifikant lavere enn insidensen sett med NSAIDs (66-90 %), men den var høyere enn placebo (5-12 %).

CABG postoperative sikkerhetsstudier

I tillegg til rutinerapportering av uønskede medisinske hendelser, ble forhåndsbestemte utfall avgjort av en uavhengig ekspertkomité, undersøkt i to placebokontrollerte sikkerhetsstudier hvor pasientene fikk parekoksib i minst 3 dager etterfulgt av oral valdekoksib for en total behandlingsvarighet på 10-14 dager. Alle pasientene mottok standard smertelindrende behandling i behandlingsperioden.

Pasientene fikk lavdose acetylsalisylsyre før randomisering og gjennom de to CABG-kirurgi-studiene.

I den første CABG-kirurgi-studien ble pasienter som ble behandlet med parekoksib 40 mg intravenøst to ganger daglig i minimum 3 dager, etterfulgt av behandling med valdekoksib 40 mg to ganger daglig (parekoksib/valdekoksib-gruppen) (n=311) eller placebo/placebo (n=151), evaluert i en 14 dager lang dobbelblind, placebokontrollert studie. Ni forhåndsbestemte utfall av uønskede medisinske hendelser ble evaluert (kardiovaskulære-tromboemboliske hendelser, perikarditt, hjertesvikt eller forverring av hjertesvikt, nyresvikt/-dysfunksjon, komplikasjoner ved sår i øvre del av GI, store blødninger ikke forbundet med gastrointestinale blødninger, infeksjoner, pulmonale komplikasjoner ikke forbundet med infeksjon og død). Det ble observert en signifikant ($p<0,05$) høyere forekomst av kardiovaskulære/tromboemboliske hendelser (hjerteinfarkt, iskemi, cerebrovaskulære hendelser, dyp venetrombose og pulmonal embolisme) i gruppen som ble behandlet med parekoksib/valdekoksib sammenliknet med placebo/placebo behandlingsgruppen både for den intravenøse behandlingsperioden (hhv. 2,2 % og 0,0 %) og i hele studieperioden (hhv. 4,8 % og 1,3 %). Komplikasjoner i operasjonssår (de fleste involverte sternale operasjonssår) ble observert hyppigere ved behandling med

parekoksib/valdekoksib.

I den andre CABG-kirurgi-studien ble fire forhåndsbestemte utfall evaluert (kardiovaskulær/tromboembolisk; renal dysfunksjon/nyresvikt; øvre GI-sår/blødninger; komplikasjoner i operasjonssår). Pasientene ble randomisert til ulike behandlingsgrupper innen 24 timer etter gjennomgått CABG-kirurgi: parekoksib initialdose 40 mg intravenøst, deretter 20 mg intravenøst hver 12. time i minimum 3 dager etterfulgt av peroral valdekoksib (20 mg hver 12.time) (n=544) for de igjenværende dagene av den 10 dager lange behandlingsperioden; placebo intravenøst etterfulgt av peroral valdekoksib (n=544); eller placebo intravenøst etterfulgt av peroral placebo (n=548). Det ble observert en signifikant ($p=0,033$) høyere forekomst av kardiovaskulære/tromboemboliske hendelser i gruppen som ble behandlet med parekoksib/valdekoksib (2,0 %), sammenlignet med gruppen som ble behandlet med placebo/placebo (0,5 %). Placebo/valdekoksib-behandling ble også forbundet med en høyere forekomst av kardiovaskulære-tromboemboliske hendelser sammenlignet med placebo, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Tre av de seks kardiovaskulære-tromboemboliske hendelsene som forekom i gruppen behandlet med placebo/valdekoksib, inntraff i behandlingsperioden med placebo; disse pasientene ble ikke behandlet med valdekoksib. De forhåndsbestemte utfallene som forekom med høyest hyppighet i alle tre behandlingsgruppene var komplikasjoner i operasjonssår, inkludert postoperative sårinfeksjoner og andre hendelser ved leging av sternale operasjonssår.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom aktiv behandling og placebo for noen av de andre forhåndsbestemte utfallene (renal dysfunksjon/svikt, øvre GI-sår komplikasjoner eller komplikasjoner i operasjonssår).

Sikkerhetsstudier ved generell kirurgi

I en stor studie (N=1050) ved større ortopediske/kirurgiske inngrep, ble pasientene behandlet med en initial dose parekoksib 40 mg intravenøst, deretter 20 mg intravenøst hver 12. time i minimum 3 dager etterfulgt av peroral valdekoksib (20 mg hver 12.time) (n=525) for de igjenværende dagene av en 10 dagers behandlingsperiode, eller placebo intravenøst etterfulgt av peroral placebo (n=525). Det ble ikke observert signifikante forskjeller i den totale sikkerhetsprofilen, inkludert de fire forhåndsbestemte utfallene brukt i den andre CABG-kirurgi-studien beskrevet ovenfor, for parekoksib/valdekoksib sammenlignet med placebo hos disse postoperative pasientene.

Studier på blodplater

I en serie små studier med gjentatt dosering hos friske unge og eldre personer, hadde 20 mg eller 40 mg Dynastat to ganger daglig ingen effekt på plateaggregering eller blødningstid sammenlignet med placebo. Hos unge hadde 40 mg Dynastat to ganger daglig ingen klinisk signifikant effekt på acetylsalisylsyre-mediert hemming av blodplatefunksjonen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter i.v. og i.m. injeksjon omdannes parekoksib raskt til valdekoksib, den farmakologisk aktive substansen, ved enzymatisk hydrolyse i leveren.

Absorpsjon

Valdekoksib etter en enkelt dose Dynastat, målt både som areal under plasmakonsentrasjon mot tid-kurven (AUC) og maksimal konsentrasjon (C_{max}), er tilnærmet lineær i området for klinisk relevante doser; AUC og C_{max} etter dosering to ganger daglig er lineær opp til 50 mg i.v. og 20 mg i.m. Steady-state plasmakonsentrasjon for valdekoksib ble nådd innen 4 dager med dosering to ganger daglig.

Etter enkeltdose på 20 mg parekoksib i.v. og i.m. , oppnås C_{max} for valdekoksib etter henholdsvis ca. 30 minutter og ca. en time. Eksponeringen for valdekoksib var lik både med hensyn til AUC og C_{max} etter i.v. og i.m. administrering. Eksponering for parekoksib var lik etter i.v. og i.m. administrering med hensyn til AUC. Gjennomsnittlig C_{max} for parekoksib etter i.m. dosering var lavere sammenliknet med bolus i.v.-dosering, dette tilskrives langsommere ekstravaskulær absorpsjon etter i.m. administrering. Denne forskjellen blir ikke sett som klinisk viktig siden C_{max} for valdekoksib er sammenliknbar etter i.m. og i.v. administrering av parekoksib.

Distribusjon

Distribusjonsvolum for valdekoksib etter i.v. administrering er ca. 55 l. Plasmaproteinbinding er omtrent 98 % over konsentrasjonsområdet oppnådd med høyeste anbefalte dose, 80 mg/dag. Valdekoksib, men ikke parekoksib, fordeles i stor grad inn i erytrocytter.

Biotransformasjon

Parekoksib omdannes raskt og tilnærmet fullstendig til valdekoksib og propionsyre in vivo, med en plasma halveringstid på ca. 22 minutter. Eliminering av valdekoksib skjer ved omfattende metabolisme i lever, som involverer flere reaksjonsveier, inkludert cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP 2C9 isoenzymer og glukuronidering (ca. 20 %) av sulfonamid-gruppen. En hydroksylert metabolitt av valdekoksib (via CYP-metabolisme) som er aktiv som en COX-2-hemmer har blitt identifisert i human plasma. Den utgjør ca. 10 % av konsentrasjonen av valdekoksib; på grunn av denne metabolittens lave konsentrasjon forventes den ikke å bidra til noen signifikant klinisk effekt etter administrering av terapeutiske doser parekoksib.

Eliminasjon

Valdekoksib elimineres via levermetabolisme med mindre enn 5 % uendret valdekoksib gjenfunnet i urinen. Ikke noe uomodnet parekoksib kan påvises i urin og kun så vidt påvisbare mengder i fæces. Omtrent 70 % av dosen utskilles i urin som inaktive metabolitter. Plasma clearance (CL_p) for valdekoksib er ca. 6 l/time. Etter i.v. eller i.m. dosering av parekoksib er eliminasjons-halveringstiden ($t_{1/2}$) for valdekoksib ca. 8 timer.

Eldre

Dynastat er blitt gitt til 335 eldre pasienter (65 – 96 år gamle) i farmakokinetiske og terapeutiske studier. Hos friske eldre personer ble den tilsynelatende orale clearance av valdekoksib redusert, noe som resulterte i omtrent 40 % høyere plasmaeksposering for valdekoksib sammenlignet med friske unge personer. Ved justering for kroppsvekt var steady-state plasmaeksposeringen for valdekoksib 16 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med eldre menn (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon som har fått 20 mg i.v. Dynastat ble parekoksib raskt fjernet fra plasma. Fordi renal eliminering av valdekoksib har liten betydning for dets fordeling, ble det ikke funnet noen forskjell i clearance av valdekoksib selv hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon resulterte ikke i redusert hastighet eller mengde parekoksib omdannet til valdekoksib. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh skala 7 –9) bør behandling initieres med halvparten av vanlig anbefalt dose Dynastat, og maksimal daglig dose bør reduseres til 40 mg, siden eksponering for valdekoksib var mer enn fordoblet (130 %) hos disse pasientene. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt og derfor anbefales ikke Dynastat til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering ved to ganger maksimal human eksponering for parekoksib. I toksisitetstester ved gjentatt dosering på hunder og rotter, var imidlertid den systemiske eksponeringer for valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) omtrent 0,8 ganger den systemiske eksponeringen hos eldre mennesker ved maksimal anbefalt dosering på 80 mg daglig. Ved høyere doser ble det sett forverring og forsinket tilheling av hudinfeksjoner, en effekt som trolig er assosiert med COX-2-hemming.

I tester for reproduksjons-toksisitetstester hos kanin ble det sett post-implantasjonstap, resorpsjoner og nedsatt fostervekt ved doser som ikke ga maternell toksisitet. Det ble ikke funnet effekter av parekoksib på fertilitet i hannrotter eller hunnrotter.

Effekten av parekoksib har ikke blitt evaluert i slutten av drektigheten eller i pre- og postnatal perioden.

Parekoksib administrert intravenøst til lakterende rotter som enkeltdose viste konsentrasjoner av parekoksib, valdekoksib og en aktiv valdekoksib-metabolitt i melken tilsvarende som i mordyrets plasma.

Det karsinogene potensialet av parekoksib er ikke evaluert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dinatriumhydrogenfosfat
Fosforsyre og/eller natriumhydroksid (for justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Dynastat og opioider skal ikke injiseres i samme sprøyte.

Bruk av Ringer-laktat injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske ved rekonstituering vil føre til at parekoksib feller ut fra oppløsningen og anbefales derfor **ikke**.

Bruk av vann til injeksjonsvæske anbefales **ikke**, da den endelige oppløsningen ikke vil bli isoton.

Dynastat skal ikke injiseres inn i i.v. infusjonssett som inneholder andre legemidler. Før og etter Dynastat injeksjon må i.v. infusjonssettet skylles grundig med en oppløsning man vet er kompatibel (se pkt. 6.6).

Injeksjon inn i en eksisterende intravenøs tilgang med glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske eller andre i.v. væsker som ikke er ført opp på listen i pkt. 6.6 anbefales **ikke**, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før rekonstituering er 3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet av den ferdig tilberedte oppløsningen, som ikke skal i kjøleskap eller fryses er blitt vist i opp til 24 timer ved 25 °C. Rekonstituert legemiddel bør vurderes som maksimal holdbar i 24 timer. Likevel, på grunn av mikrobiologisk infeksjonsfare for injiserbare legemidler, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart med mindre rekonstituering har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom slike krav er møtt er oppbevaringstider og betingelser før anvendelse brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 12 timer ved 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen før rekonstituering.

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I fargeløse hetteglass (5 ml) med en butylgummipropp, forseglet med en lilla/fiolett polypropylen "flip-off"-hette på aluminiumsforseglingen.

Dynastat er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dynastat må rekonstitueres før bruk. Dynastat inneholder ikke konserveringsmiddel. Aseptisk arbeidsteknikk kreves ved tilberedning.

Oppløsningsvæsker

Akseptable oppløsningsvæsker for Dynastat er:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon/infusjon
- glukose 50 mg/ml (5%) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske.

Fremgangsmåte ved rekonstituering

Bruk aseptisk arbeidsteknikk for å rekonstituere frysetørret parekoksib (som parekoksib). Fjern den lilla/fiolette "flip-off"-hetten for å eksponere den sentrale delen av gummiproppen på hetteglasset med parekoksib 40 mg. Bruk en steril kanyle og sprøyte til å trekke opp 2 ml av en akseptabel oppløsningsvæske. Stikk deretter kanylen gjennom den sentrale delen av gummiproppen, og overfør oppløsningsvæsken til hetteglasset med parekoksib 40 mg. Løs pulveret fullstendig ved en forsiktig svingende bevegelse. Inspiser oppløsningen før bruk. Trekk opp alt innholdet i hetteglasset til en enkeltinjeksjon.

Etter rekonstituering skal det være en klar oppløsning. Dynastat kontrolleres visuelt for partikler eller misfarging før injeksjon. Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom partikler observeres. Dynastat skal administreres innen 24 timer etter oppløsning (se pkt. 6.3), eller kasseres.

Det rekonstituerte produktet er isotont.

Kompatible oppløsninger i i.v. infusjonssett

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsvæsker, skal Dynastat **kun** injiseres i.v. eller i.m. eller inn i i.v. infusjonssett med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjonsvæske/infusjon eller
- ringer-laktat injeksjonsvæske

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 24. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pulver hetteglass: Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib (som 42,36 mg parekoksibnatrium). Etter rekonstituering er konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml med rekonstituert pulver inneholder 40 mg med parekoksib.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose.

Etter rekonstituering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning inneholder Dynastat ca. 0,44 mmol natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).
Hvitt til off-white pulver.

Oppløsningsvæske: klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til korttidsbehandling av postoperativ smerte hos voksne.

Beslutningen om å forskrive en selektiv cyklooksygenase 2 (COX-2)-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 40 mg administrert intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) etterfulgt av 20 mg eller 40 mg hver 6. til 12. time etter behov, men maksimalt 80 mg/dag.

Da den kardiovaskulære risikoen ved COX-2-spesifikke hemmere kan øke med dose og varighet av eksponering, skal behandlingen ha så kort varighet som mulig og laveste effektive daglige dose brukes. Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager (se pkt. 5.1).

Samtidig bruk med opioidanalgetika

Opioidanalgetika kan brukes samtidig med parekoksib, med dosering som beskrevet i avsnittet over. I alle kliniske undersøkelser ble parekoksib administrert ved faste tidsintervaller, mens opioider ble dosert ved behov.

Eldre

Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter (≥ 65 år). Til eldre som veier mindre enn 50 kg skal imidlertid behandlingen initieres med halvparten av anbefalt dose Dynastat og maksimum daglig dose reduseres til 40 mg (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ikke klinisk erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). Bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 5.2).

Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 – 6). Dynastat bør igangsettes med forsiktighet og som halvparten av vanlig anbefalt dose til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 – 9) og maksimal daglig dose bør reduseres til 40 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller pasienter som kan være disponert for væskeretensjon, skal parekoksib initieres ved laveste anbefalte dose (20 mg) og pasientens nyrefunksjon skal følges nøye (se pkt. 4.4 og 5.2). På basis av farmakokinetikken er det ikke nødvendig med justering av dosen til pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 80 ml/min).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av parekoksib hos barn under 18 år er ikke undersøkt. Ingen kliniske data er tilgjengelig. Parekoksib anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bolusinjeksjon kan gis raskt og direkte i en vene eller en eksisterende intravenøs tilgang. Intramuskulær injeksjon bør gis langsomt og dypt i muskelen. For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Utfelling kan forekomme dersom Dynastat blandes med løsninger som inneholder andre legemidler. Dynastat skal derfor ikke blandes med andre legemidler, verken under oppløsning eller injeksjon. Hos pasienter hvor det samme i.v. infusjonssettet skal benyttes til å injisere et annet legemiddel, må infusjonssettet skylles grundig med en løsning man vet er kompatibel før og etter injeksjonen med Dynastat.

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsvæsker, skal Dynastat **kun** injiseres i.v. eller i.m. eller inn i i.v. infusjonssett med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning for injeksjons-/infusjonsvæske eller
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

Injeksjon inn i et eksisterende intravenøst infusjonssett med glukose 50 mg/ml (5%) i Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning eller andre i.v. væsker som ikke er ført opp på listen ovenfor anbefales **ikke**, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere alvorlig allergisk reaksjon mot noe legemiddel, spesielt hudreaksjoner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eller pasienter med kjent overfølsomhet mot sulfonamider (se pkt. 4.4 og 4.8).

Aktivt magesår eller gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som har utviklet bronkospasme, akutt rhinitt, nesepolypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller ikke-steroide

antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive COX-2 -hemmere.

Tredje trimester av graviditeten og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh score ≥10).

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

Behandling av postoperativ smerte etter koronar bypass-kirurgi (CABG) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dynastat har blitt undersøkt i dental-, ortopedisk-, gynekologisk- (i hovedsak hysterektomi) og koronar bypass-kirurgi. Det foreligger begrenset erfaring fra andre typer kirurgi, for eksempel gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se pkt. 5.1).

Annen administrasjonsvei enn i.v. eller i.m. (for eksempel intraartikulær, intratekal) er ikke undersøkt og skal ikke brukes.

På grunn av risiko for mer bivirkninger ved høyere doser av parekoksib, andre COX-2-hemmere og NSAIDs, bør pasienter som behandles med parekoksib følges opp etter doseøkning, og ved fravær av en bedret effekt bør andre terapeutiske muligheter vurderes (se pkt. 4.2). Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager (se pkt. 5.1).

Dersom pasienter blir verre under behandlingen med tanke på funksjonen i noen av organsystemene beskrevet ovenfor, skal nødvendige tiltak iverksettes og seponering av behandling med parekoksib skal vurderes.

Kardiovaskulær

COX-2-hemmere har blitt forbundet med økt risiko for kardiovaskulære og trombotiske bivirkninger ved langtidsbruk. Nøyaktig hvor stor risiko som er forbundet med en enkeltdose er ikke fastslått, heller ikke nøyaktig sammenheng mellom behandlingsvarighet og økt risiko.

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med parekoksib etter nøye vurdering (se 5.1).

Nødvendige tiltak må gjennomføres og seponering av parekoksib-behandling bør vurderes hvis det oppstår kliniske tegn på forverring av spesifikke kliniske symptomer hos disse pasientene. Dynastat har ikke blitt undersøkt ved andre kardiovaskulære revaskulariseringsprosedyrer enn koronar bypass-kirurgi (CABG). Studier utført ved andre operasjons-prosedyrer enn koronar bypass-kirurgi inkluderte kun pasienter med American Society of Anaesthesiology (ASA) klinisk status klasse I-III.

Acetylsalisylsyre og andre NSAIDs

COX-2-selektive hemmere erstatter ikke acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulær tromboembolisk sykdom, på grunn av manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 5.1). Forsiktighet må utvises når Dynastat gis samtidig med warfarin og andre perorale antikoagulantia (se pkt. 4.5). Samtidig behandling med parekoksib og andre NSAIDs som ikke er ASA bør unngås.

Dynastat kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon (se pkt. 5.1). I isolerte tilfeller er forverring av infeksjoner i bløtvev beskrevet i forbindelse med bruk av NSAIDs og i ikke-kliniske

studier med Dynastat. (se pkt. 5.3). I tillegg må man utvise forsiktighet og kontrollere operasjonssåret for infeksjonstegn hos kirurgiske pasienter som behandles med Dynastat.

Gastrointestinale

Øvre gastrointestinale (GI) komplikasjoner (perforasjoner, sår eller blødninger [PUB's]), noen med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med parekoksib. Forsiktighet anbefales ved behandling hos pasientene som har størst risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom som sår og GI-blødning eller pasienter som bruker acetylsalisylsyre samtidig. NSAID-klassen er også forbundet med økte GI-komplikasjoner ved samtidig bruk av glukokortikoider, selektive serotoninreopptakshemmere, andre blodplatehemmere, andre NSAIDs eller hos pasienter som inntar alkohol. Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) når parekoksib tas samtidig med acetylsalisylsyre (også ved lave doser).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inklusive erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt og Stevens-Johnsons syndrom (noen av dem fatale) er blitt rapportert etter markedsføringstidspunkt hos pasienter som har fått parekoksib. I tillegg er fatale tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse rapportert ved bruk av valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) etter markedsføringstidspunktet og kan ikke utelukkes for parekoksib (se pkt. 4.8). Enkelte NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, har vært forbundet med økt risiko for generalisert bulløst fiksert legemiddeleksantem (GBFDE). DRESS-syndrom kan forekomme ved eksponering for parekoksib basert på andre alvorlige hudreaksjoner som er rapportert ved eksponering for celekoksib og valdekoksib. Pasienter synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåneden.

Behandlerne må ta hensiktsmessige forholdsregler for å monitorere alvorlige hudreaksjoner under behandlingen, f.eks. flere pasientkonsultasjoner. Pasienter skal rådes til å umiddelbart underrette deres lege om enhver plutselig hudforandring.

Parekoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet. Alvorlige hudreaksjoner er kjent for å forekomme med NSAIDs inkludert selektive COX-2-hemmere så vel som andre legemidler. Allikevel synes hyppigheten av rapporterte alvorlige hudreaksjoner å være høyere for valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) sammenliknet med andre selektive COX-2-hemmere. Pasienter som har sulfonamidallergi kan ha større risiko for hudreaksjoner (se pkt. 4.3). Pasienter uten kjent sulfonamidallergi kan også risikere alvorlige hudreaksjoner.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner (anafylakse og angioødem) er rapportert hos pasienter som har fått valdekoksib og parekoksib (se pkt. 4.8.). Noen av disse reaksjonene har forekommet hos pasienter som har sulfonamidallergi (se pkt. 4.3). Behandling med parekoksib skal avsluttes ved første tegn til overfølsomhet.

Tilfeller med alvorlig hypotensjon kort tid etter administrering av parekoksib er blitt rapportert etter markedsføring av parekoksib. Noen av disse tilfellene er oppstått uten andre tegn på anafylaksi. Legen bør være forberedt på å behandle alvorlig hypotensjon.

Væskeretensjon, ødem, nyrer

I likhet med andre legemidler kjent for å hemme prostaglandinsyntesen, er væskeretensjon og ødem observert hos noen pasienter som tar parekoksib. Derfor skal parekoksib brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon, ved tidligere ødem, eller andre forhold som disponerer for, eller forverres ved væskeretensjon inkludert pasienter som behandles med diuretika eller andre med risiko for hypervolemi. Hvis det oppstår en klinisk forverring av tilstanden hos disse pasientene, skal forhåndsregler tas inkludert å avslutte behandlingen med parekoksib.

Akutt nyresvikt er rapportert i undersøkelser etter markedsføring hos pasienter som har fått parekoksib (se pkt 4.8). Siden hemming av prostaglandinsyntese kan resultere i svekket nyrefunksjon og væskeretensjon, bør forsiktighet utvises når Dynastat gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) eller hypertensjon, eller til pasienter med nedsatt hjerte- eller lever-funksjon eller andre tilstander som disponerer for væskeretensjon.

Forsiktighet må utvises når behandling med Dynastat initieres hos dehydrerte pasienter. I slike tilfeller anbefales det å rehydrere pasienten først, og så starte behandlingen med Dynastat.

Hypertensjon

I likhet med alle NSAIDs kan parekoksib føre til hypertensjon eller forverring av allerede eksisterende hypertensjon og kan i begge tilfeller bidra til økt forekomst av kardiovaskulære hendelser. Parekoksib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon. Blodtrykket skal måles hyppig ved oppstart av parekoksib og gjennom hele behandlingen. Hvis blodtrykket øker signifikant skal alternativ behandling vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Dynastat bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 - 9) (se pkt. 4.2).

Bruk med perorale antikoagulantia

Samtidig bruk av NSAIDs og perorale antikoagulantia øker risikoen for blødning. Perorale antikoagulantia inkluderer warfarin/kumarin-typen og nye antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroksaban) (se pkt. 4.5).

Innhold av natrium

Dynastat inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Antikoagulasjonsterapi bør monitoreres, spesielt i de første dagene etter at behandling med Dynastat initieres hos pasienter som får warfarin eller andre antikoagulantia, siden disse pasientene har en forhøyet risiko for blødningskomplikasjoner. Hos pasienter som får perorale antikoagulantia skal protrombintid INR derfor monitoreres nøye, spesielt i de første dagene etter at behandling med parekoksib initieres eller parekoksib-dosen endres (se pkt. 4.4).

Dynastat hadde ingen effekt på acetylsalisylsyre-mediert hemming av plateaggregering eller blødningstid. Kliniske forsøk indikerer at Dynastat kan gis sammen med lavdose acetylsalisylsyre (≤ 325 mg). Som for andre NSAIDs, er det i studier sett en forhøyet risiko for gastrointestinale sår eller andre gastrointestinale komplikasjoner ved samtidig bruk av lavdose acetylsalisylsyre, sammenlignet med bruk av parekoksib alene (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av parekoksib og heparin påvirket ikke farmakodynamikken til heparin (aktivert partiell tromboplastin-tid) sammenliknet med heparin alene.

Hemming av prostaglandiner ved bruk av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere, kan redusere effekten av angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika. Denne interaksjonen bør tas opp til vurdering hos pasienter som får parekoksib samtidig med ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika.

Hos eldre pasienter med væske mangel (inkludert de som behandles med diuretika) eller de med redusert nyrefunksjon, kan samtidig bruk av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, sammen med ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister resultere i videre skade på nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt. Disse påvirkningene er vanligvis reversible.

Samtidig administrering av disse legemidlene bør derfor gjøres med forsiktighet. Pasienter skal være

tilstrekkelig hydrert, og behovet for å monitorere nyrefunksjon skal vurderes ved oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Det har vært antydning at samtidig administrering av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin eller takrolimus på grunn av NSAID-effekter på prostaglandiner i nyrene. Nyrefunksjon bør monitoreres når parekoksibnatrium og et av disse legemidlene gis samtidig.

Dynastat kan gis samtidig med opioidanalgetika. I kliniske studier ble daglig behov for opioider redusert signifikant når det ble gitt samtidig med parekoksib.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til parekoksib (eller dets aktive metabolitt valdekoksib)

Parekoksib hydrolyseres raskt til den aktive metabolitten valdekoksib. Studier hos mennesker har vist at valdekoksib-metabolisme hovedsakelig skjer via CYP3A4 og 2C9 isoenzymer.

Valdekoksib i plasma (AUC og C_{max}) økte (henholdsvis 62 % og 19 %) når legemidlet ble gitt samtidig med flukonazol (hovedsakelig en CYP2C9-hemmer), noe som indikerer at dosen av parekoksib bør reduseres hos pasienter som også får behandling med flukonazol.

Valdekoksib i plasma (AUC og C_{max}) økte (henholdsvis 38 % og 24 %) når legemidlet ble gitt samtidig med ketokonazol (CYP3A4-hemmer). Imidlertid vil det vanligvis ikke være nødvendig med dosejustering for pasienter som får ketokonazol.

Effekten av enzyminduksjon har ikke blitt undersøkt. Metabolismen av valdekoksib kan øke når det gis samtidig med enzyminduserende midler som rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller deksametason.

Effekten av parekoksib (eller dets aktive metabolitt valdekoksib) på farmakokinetikken til andre legemidler

Behandling med valdekoksib (40 mg to ganger daglig i 7 dager) ga en 3-dobling av plasma-konsentrasjoner av dekstrometorfan (CYP2D6-substrat). Forsiktighet må derfor utvises når Dynastat gis samtidig med legemidler som metaboliseres i hovedsak via CYP2D6 og som har smalt terapeutisk vindu (f.eks. flekainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaeksponering for omeprazol (CYP 2C19-substrat) 40 mg en gang daglig økte med 46 % etter administrering av valdekoksib 40 mg to ganger daglig i 7 dager, mens plasmaeksponeringen for valdekoksib var upåvirket. Dette indikerer at selv om valdekoksib ikke metaboliseres av CYP 2C19, kan det være en hemmer av dette isoenzymet. Forsiktighet bør derfor utvises når Dynastat administreres med legemidler som er kjent for å være substrater for CYP 2C19 (f.eks. fenytoin, diazepam eller imipramin).

I to farmakokinetiske interaksjonsstudier hos pasienter med reumatoid artritt som ukentlig fikk en fast metotreksat-dose (5–20 mg/uke som en enkeltdose, peroralt eller intramuskulært), hadde peroralt administrert valdekoksib (10 mg to ganger daglig eller 40 mg to ganger daglig) liten eller ingen effekt på steady-state plasmakonsentrasjonen av metotreksat. Forsiktighet anbefales imidlertid når metotreksat administreres samtidig med NSAIDs, fordi NSAID-administrering kan resultere i økte plasmanivåer av metotreksat. Behov for adekvat monitorering av metotreksat-relatert toksisitet skal vurderes når parekoksib og metotreksat administreres samtidig.

Samtidig administrering av valdekoksib og litium ga signifikant nedgang i litium-clearance i serum (25 %) og renal clearance (30 %) med en serumkonsentrasjon 34 % høyere enn litium gitt alene. Litium serumkonsentrasjon bør monitoreres nøye hos pasienter som får litium dersom behandling med parekoksib initieres eller endres.

Samtidig administrering av valdekoksib med glibenklamid (CYP3A4-substrat) påvirket hverken farmakokinetikken (eksponeringen) eller farmakodynamikken (blodglukose eller insulinnivå) av

glibenklamid.

Anestetika til injeksjon

Samtidig administrering av parekoksib 40 mg i.v. med propofol (CYP 2C9-substrat) eller midazolam (CYP 3A4-substrat) påvirket hverken farmakokinetikken (metabolisme og eksponering) eller farmakodynamikken (EEG-effekter, psykomotoriske tester og oppvåkning fra sedasjon) for i.v. propofol eller i.v. midazolam. I tillegg hadde samtidig administrering av valdekoksib ingen klinisk signifikant effekt på den hepatiske eller intestinale CYP 3A4-medierte metabolismen for peroralt administrert midazolam. Administrering av 40 mg parekoksib i.v. hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken for i.v. fentanyl eller i.v. alfentanil (CYP 3A4-substrater).

Anestetika til inhalasjon

Det er ikke gjort noen formelle interaksjonsstudier. I studier ved kirurgi der parekoksib ble administrert før operasjon har det ikke vært observert tegn på farmakodynamisk interaksjon hos pasienter som fikk parekoksib og inhalasjonsanestetikaene lystgass og isofluran (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av parekoksib hos gravide kvinner eller kvinner under fødsel. Imidlertid kan hemming av prostaglandinsyntesen ha en negativ innvirkning på svangerskapet. Data fra epidemiologiske studier tyder på en økt risiko for spontanabort etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Hos dyr har administrering av prostaglandinsyntesehemmere, inkludert parekoksib, vist seg å resultere i økt pre- og post-implantasjonstap og embryo-føtal dødelighet (se pkt. 5.1 og 5.3). Fra og med uke 20 i svangerskapet kan bruk av Dynastat føre til oligohydramnion som følge av nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter oppstart av behandling og er vanligvis reversibelt etter seponering. I tillegg er det rapportert om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, der de fleste tilfellene gikk over etter at behandlingen ble avsluttet. Dynastat skal derfor ikke brukes i første og andre trimester av svangerskapet med mindre det er helt nødvendig. Hvis Dynastat brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller i første og andre trimester av svangerskapet, skal dosen og behandlingsvarigheten holdes så lav og kort som mulig. Antenatal overvåking for oligohydramnion og innsnevring av ductus arteriosus skal vurderes etter eksponering for Dynastat i flere dager fra svangerskapsuke 20 og utover. Dynastat skal seponeres ved påvisning av oligohydramnion eller innsnevring av ductus arteriosus.

I svangerskapets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- nyredysfunksjon (se over),

mor og barn, ved slutten av svangerskapet, for:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en antiaggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av sammentrekninger i livmoren, noe som fører til forsinket eller forlenget fødsel.

Dynastat er derfor kontraindisert i tredje trimester av svangerskapet. (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Administrering av en enkeltdose parekoksib til ammende kvinner etter keisersnitt resulterte i utskillelse av en relativt liten mengde parekoksib og dets aktive metabolitt valdekoksib i morsmelk, og dette resulterte i en lav relativ dose for spedbarnet (omtrent 1 % av morens vektjusterte dose). Dynastat skal ikke administreres til kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Som for alle kjente legemidler som hemmer cyklooksigenase/prostaglandinsyntesen, er Dynastat ikke anbefalt til kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.3, 5.1 og 5.3).

Basert på virkemåten kan bruk av NSAIDs forsinke eller forhindre ruptur av eggstokkfollikler, som har blitt knyttet til reversibel infertilitet hos noen kvinner. Hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller som blir undersøkt for infertilitet, bør det vurderes å seponere bruken av NSAIDs, inkludert Dynastat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som opplever svimmelhet, eller trøtthet etter å ha fått Dynastat, bør la være å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den mest vanlige bivirkningen for Dynastat er kvalme. De mest alvorlige reaksjonene er mindre vanlig til sjelden, og inkluderer kardiovaskulære hendelser slik som myokardialt infarkt og alvorlig hypotensjon, så vel som overfølsomhet slik som anafylakse, angioødem og alvorlige hudreaksjoner. Etter koronar bypass-kirurgi har pasienter som får Dynastat en høyere risiko for blant annet kardiovaskulære/ tromboemboliske hendelser (inkludert myokardialt infarkt, slag/TIA, lungeemboli og dyp venetrombose, se pkt. 4.3 og 5.1), postoperative sårinfeksjoner eller komplikasjoner ved leging av sternale operasjonssår.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som fikk parekoksib (N=5 402) i 28 placebokontrollerte kliniske studier. Rapporter fra erfaring etter markedsføring er listet med frekvens ”ikke kjent” fordi de respektive frekvensene ikke kan estimeres ut i fra tilgjengelig data. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger listet opp ved bruk av MedDRA terminologi og presentert i rekkefølge med avtagende alvorlighet.

Bivirkningsfrekvens				
<u>Svært vanlige</u> (≥1/10)	<u>Vanlige</u> (≥1/100 til <1/10)	<u>Mindre vanlige</u> (≥1/1000 til <1/100)	<u>Sjeldne</u> (≥1/10 000 til <1/1000)	<u>Ikke kjent</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>				
	Faryngitt, alveolær osteitt	Unormal sternal serøs sårdrainasje, sårinfeksjon		
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>				
	Postoperativ anemi	Trombocytopeni		
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				
			Anafylaktisk reaksjon	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>				
	Hypokalemi	Hyperglykemi, anoreksi		
<u>Psykiatriske lidelser</u>				
	Agitasjon, søvnløshet			
<u>Nevrologiske sykdommer</u>				
	Hypoestesi, svimmelhet	Cerebrovaskulær sykdom		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>				

Bivirkningsfrekvens				
<u>Svært vanlige</u> (≥1/10)	<u>Vanlige</u> (≥1/100 til <1/10)	<u>Mindre vanlige</u> (≥1/1000 til <1/100)	<u>Sjeldne</u> (≥1/10 000 til <1/1000)	<u>Ikke kjent</u>
		Smerter i øret		
<u>Hjertesykdommer</u>				
		Hjerteinfarkt, bradykardi		Sirkulatorisk kollaps, kongestiv hjertesvikt, takykardi
<u>Karsykdommer</u>				
	Hypertensjon, hypotensjon	Hypertensjon (forverring), ortostatisk hypotensjon		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>				
	Respirasjonssvikt	Lungeemboli		Dyspné
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>				
Kvalme	Abdominal smerte, brekninger, forstoppelse, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalsår, gastroøsofageal reflukssykdom, munntørrehet, unormale gastrointestinale lyder	Pankreatitt, øsofagitt, munnødem (perioral hevelse)	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>				
	Kløe, hyperhidrose	Ekkymose, utslett, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>				
	Ryggmerter	Artralgi		
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				
	Oliguri		Akutt nyresvikt	Nyresvikt
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>				
	Perifere ødemer	Asteni, smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet		Overfølsomhetsreaksjoner inklusive anafylaksi og angioødem
<u>Undersøkelser</u>				
	Økning i kreatinin	Forhøyet kreatininfosfokinasen, forhøyet laktatdehydrogenase, forhøyet ASAT, forhøyet ALAT, forhøyet urinstoff		
<u>Skader, forgifninger og komplikasjoner etter kirurgiske inngrep</u>				
		Postoperative komplikasjoner (hudrelaterte)		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter at legemidlet kom på markedet har toksisk epidermal nekrolyse blitt rapportert ved bruk av valdekoksib, og kan ikke utelukkes for parekoksib (se pkt. 4.4). I tillegg er følgende alvorlige bivirkninger rapportert ved bruk av NSAIDs og kan ikke utelukkes for Dynastat: bronkospasme og hepatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapportering av overdose med parekoksib har vært assosiert med bivirkninger som også er beskrevet ved anbefalte doser av parekoksib.

I tilfelle akutt overdose bør pasienter gis symptomatisk og understøttende behandling. Det finnes ingen spesifikke motgifter. Parekoksib er et prodrug for valdekoksib. Valdekoksib elimineres ikke ved hemodialyse. Forsert diurese eller alkalisering av urinen er sannsynligvis ikke nyttig på grunn av høy proteinbinding av valdekoksib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, Koksiber, ATC-kode: M01 AH04

Parekoksib er et prodrug for valdekoksib. Valdekoksib er en selektiv COX-2-hemmer innenfor det kliniske doseområdet. Cyklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er isoformen av enzymet som er vist å bli induert av proinflammatoriske stimuli, og er postulert å være hovedansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og sentralnervøse funksjoner (feberinduksjon, smerteopfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle ved magesårtilheling. COX-2 er identifisert i vev omkring magesår hos menneske, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1-hemmende NSAIDs og COX-2-selektive hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. COX-2-selektive hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostasyklin uten å påvirke tromboksen i blodplatene. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er ikke klarlagt.

Parekoksib er blitt brukt under en rekke større og mindre kirurgiske inngrep. Effekten av Dynastat ble dokumentert i studier ved dental-, gynekologisk- (hysterektomi), ortopedisk- (utskiftning av kne og hofteledd) og koronar bypass-operasjon. Den første merkbare smertestillende effekt ble påvist etter 7 – 13 minutter, med klinisk smertestillende effekt påvist etter 23 – 39 minutter og maks effekt innen 2 timer etter administrering av 40 mg i.v. eller i.m. Dynastat. Graden av smertestillende effekt etter en 40 mg dose var sammenlignbar med effekten av ketorolac 60 mg i.m. eller ketorolac 30 mg i.v. Etter en enkelt dose var varigheten av den smertestillende effekten avhengig av dose og klinisk smertemodell, og den varte fra 6 til mer enn 12 timer.

Bruk av parekoksib i mer enn 3 dager

De fleste studiene ble gjennomført med dosering av parekoksib i opptil 3 dager. Data fra 3 randomiserte placebokontrollerte studier, der protokollene tillot behandling med parekoksib i

> 3 dager, ble slått sammen og analysert. I den sammenslåtte analysen som omfattet 676 pasienter fikk 318 pasienter placebo og 358 fikk parekoksib. Blant pasientene som ble behandlet med parekoksib fikk 317 pasienter parekoksib i opptil 4 dager, 32 pasienter fikk parekoksib i opptil 5 dager, mens kun 8 pasienter ble behandlet i opptil 6 dager, og 1 pasient i 7 eller flere dager. Blant pasientene som ble behandlet med placebo fikk 270 pasienter placebo i opptil 4 dager, 43 pasienter fikk placebo i opptil 5 dager, mens kun 3 pasienter ble behandlet med placebo i opptil 6 dager, og 2 pasienter i 7 eller flere dager. Begge gruppene hadde lignende demografi. Gjennomsnittlig (SD) varighet av behandlingen var 4,1 (0,4) dager for parekoksib og 4,2 (0,5) dager for placebo. Behandlingsintervallet var 4–7 dager for parekoksib og 4–9 dager for placebo. Forekomsten av bivirkninger hos pasienter som fikk parekoksib i 4–7 dager (median varighet på 4 dager) var lav etter 3. behandlingsdag og tilsvarte placebo.

Opioidsparende effekt

I en placebo-kontrollert studie ved ortopedisk og generell kirurgi (n=1050) fikk pasienter Dynastat som en initial parenteral dose på 40 mg i.v. etterfulgt av 20 mg to ganger daglig i minimum 72 timer, i tillegg til at de fikk standardbehandling inkludert pasientkontrollert smertelindring med opioider. Reduksjon i opioidbruk ved Dynastat-behandling på dag 2 og 3 var 7,2 mg og 2,8 mg (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduksjonen i opioidbruk var forbundet med signifikant reduksjon i opioidrelaterte bivirkninger rapportert av pasientene. Det ble vist en ytterligere smertelindring sammenliknet med opioid brukt alene. Ytterligere studier ved andre typer operasjoner ga tilsvarende observasjoner. Det er ingen data som tyder på at det totalt sett er mindre bivirkninger dersom opioider kombineres med parekoksib enn ved kombinasjon med placebo.

Gastrointestinale studier

Insidensen av endoskopisk observerte gastroduodenale sår eller erosjoner hos friske unge og eldre (≥ 65 år) personer som fikk Dynastat i korttids-studier (7 dager) (5-21 %), var statistisk signifikant lavere enn insidensen sett med NSAIDs (66-90 %), men den var høyere enn placebo (5-12 %).

CABG postoperative sikkerhetsstudier

I tillegg til rutinerapportering av uønskede medisinske hendelser, ble forhåndsbestemte utfall avgjort av en uavhengig ekspertkomité, undersøkt i to placebokontrollerte sikkerhetsstudier hvor pasientene fikk parekoksib i minst 3 dager etterfulgt av oral valdekoksib for en total behandlingsvarighet på 10-14 dager. Alle pasientene mottok standard smertelindrende behandling i behandlingsperioden. Pasientene fikk lavdose acetylsalisylsyre før randomisering og gjennom de to CABG-kirurgi-studiene.

I den første CABG-kirurgi-studien ble pasienter som ble behandlet med parekoksib 40 mg intravenøst to ganger daglig i minimum 3 dager, etterfulgt av behandling med valdekoksib 40 mg to ganger daglig (parekoksib/valdekoksib-gruppen) (n=311) eller placebo/placebo (n=151), evaluert i en 14 dager lang dobbelblind, placebokontrollert studie. Ni forhåndsbestemte utfall av uønskede medisinske hendelser ble evaluert (kardiovaskulære-tromboemboliske hendelser, perikarditt, hjertesvikt eller forverring av hjertesvikt, nyresvikt/-dysfunksjon, komplikasjoner ved sår i øvre del av GI, store blødninger ikke forbundet med gastrointestinale blødninger, infeksjoner, pulmonale komplikasjoner ikke forbundet med infeksjon og død). Det ble observert en signifikant ($p < 0,05$) høyere forekomst av kardiovaskulære/tromboemboliske hendelser (hjerteinfarkt, iskemi, cerebrovaskulære hendelser, dyp venetrombose og pulmonal embolisme) i gruppen som ble behandlet med parekoksib/valdekoksib sammenliknet med placebo/placebo behandlingsgruppen både for den intravenøse behandlingsperioden (hhv. 2,2 % og 0,0 %) og i hele studieperioden (hhv. 4,8 % og 1,3 %). Komplikasjoner i operasjonssår (de fleste involverte sternale operasjonssår) ble observert hyppigere ved behandling med parekoksib/valdekoksib.

I den andre CABG-kirurgi-studien ble fire forhåndsbestemte utfall evaluert (kardiovaskulær/tromboembolisk; renal dysfunksjon/nyresvikt; øvre GI-sår/blødninger; komplikasjoner i operasjonssår). Pasientene ble randomisert til ulike behandlingsgrupper innen 24 timer etter gjennomgått CABG-kirurgi: parekoksib initialdose 40 mg intravenøst, deretter 20 mg intravenøst hver 12. time i minimum 3 dager etterfulgt av peroral valdekoksib (20 mg hver 12.time) (n=544) for de igjenværende dagene av den 10 dager lange behandlingsperioden; placebo intravenøst etterfulgt av peroral valdekoksib (n=544); eller placebo intravenøst etterfulgt av peroral placebo (n=548). Det ble observert en signifikant ($p=0,033$) høyere forekomst av kardiovaskulære/tromboemboliske hendelser i gruppen som

ble behandlet med parekoksib/valdekoksib (2,0 %), sammenlignet med gruppen som ble behandlet med placebo/placebo (0,5 %). Placebo/valdekoksib behandling ble også forbundet med en høyere forekomst av kardiovaskulære-tromboemboliske hendelser sammenlignet med placebo, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Tre av de seks kardiovaskulære-tromboemboliske hendelsene som forekom i gruppen behandlet med placebo/valdekoksib, inntraff i behandlingsperioden med placebo; disse pasientene ble ikke behandlet med valdekoksib. De forhåndsbestemte utfallene som forekom med høyest hyppighet i alle tre behandlingsgruppene var komplikasjoner i operasjonssår, inkludert postoperative sårinfeksjoner og andre hendelser ved leging av sternale operasjonssår.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom aktiv behandling og placebo for noen av de andre forhåndsbestemte utfallene (renal dysfunksjon/svikt, øvre GI-sår komplikasjoner eller komplikasjoner i operasjonssår).

Sikkerhetsstudier ved generell kirurgi

I en stor studie (N=1050) ved større ortopediske/kirurgiske inngrep, ble pasientene behandlet med en initial dose parekoksib 40 mg intravenøst, deretter 20 mg intravenøst hver 12. time i minimum 3 dager etterfulgt av peroral valdekoksib (20 mg hver 12.time) (n=525) for de igjenværende dagene av en 10 dagers behandlingsperiode, eller placebo intravenøst etterfulgt av peroral placebo (n=525). Det ble ikke observert signifikante forskjeller i den totale sikkerhetsprofilen, inkludert de fire forhåndsbestemte utfallene brukt i den andre CABG-kirurgi-studien beskrevet ovenfor, for parekoksib/valdekoksib sammenlignet med placebo hos disse postoperative pasientene.

Studier på blodplater

I en serie små studier med gjentatt dosering hos friske unge og eldre personer, hadde 20 mg eller 40 mg Dynastat to ganger daglig ingen effekt på plateaggregering eller blødningstid sammenlignet med placebo. Hos unge hadde 40 mg Dynastat to ganger daglig ingen klinisk signifikant effekt på acetylsalisylsyre-mediert hemming av blodplatefunksjonen (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter i.v. og i.m. injeksjon omdannes parekoksib raskt til valdekoksib, den farmakologisk aktive substansen, ved enzymatisk hydrolyse i leveren.

Absorpsjon

Valdekoksib etter en enkelt dose Dynastat, målt både som areal under plasmakonsentrasjon mot tid-kurven (AUC) og maksimal konsentrasjon (C_{max}), er tilnærmet lineær i området for klinisk relevante doser; AUC og C_{max} etter dosering to ganger daglig er lineær opp til 50 mg i.v. og 20 mg i.m. Steady-state plasmakonsentrasjon for valdekoksib ble nådd innen 4 dager med dosering to ganger daglig.

Etter enkeltdose på 20 mg parekoksib i.v. og i.m. , oppnås C_{max} for valdekoksib etter henholdsvis ca. 30 minutter og ca. en time. Eksponeringen for valdekoksib var lik både med hensyn til AUC og C_{max} etter i.v. og i.m. administrering. Eksponering for parekoksib var lik etter i.v. og i.m. administrering med hensyn til AUC. Gjennomsnittlig C_{max} for parekoksib etter i.m. dosering var lavere sammenliknet med bolus i.v.-dosering, dette tilskrives langsommere ekstravaskulær absorpsjon etter i.m. administrering. Denne forskjellen blir ikke sett som klinisk viktig siden C_{max} for valdekoksib er sammenliknbar etter i.m. og i.v. administrering av parekoksib.

Distribusjon

Distribusjonsvolum for valdekoksib etter i.v. administrering er ca. 55 l. Plasmaproteinbinding er omtrent 98 % over konsentrasjonsområdet oppnådd med høyeste anbefalte dose, 80 mg/dag. Valdekoksib, men ikke parekoksib, fordeles i stor grad inn i erythrocytter.

Biotransformasjon

Parekoksib omdannes raskt og tilnærmet fullstendig til valdekoksib og propionsyre in vivo, med en plasma halveringstid på ca. 22 minutter. Eliminering av valdekoksib skjer ved omfattende metabolisme i lever, som involverer flere reaksjonsveier, inkludert cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP 2C9 isoenzymer og glukuronidering (ca. 20 %) av sulfonamid-gruppen. En hydroksylert

metabolitt av valdekoksib (via CYP-metabolisme) som er aktiv som en COX-2-hemmer har blitt identifisert i human plasma. Den utgjør ca. 10 % av konsentrasjonen av valdekoksib; på grunn av denne metabolittens lave konsentrasjon forventes den ikke å bidra til noen signifikant klinisk effekt etter administrering av terapeutiske doser parekoksib.

Eliminasjon

Valdekoksib elimineres via levermetabolisme med mindre enn 5 % uendret valdekoksib gjenfunnet i urinen. Ikke noe uomodnet parekoksib kan påvises i urin og kun så vidt påvisbare mengder i fæces. Omtrent 70 % av dosen utskilles i urin som inaktive metabolitter. Plasma clearance (CL_p) for valdekoksib er ca. 6 l/time. Etter i.v. eller i.m. dosering av parekoksib er eliminasjons-halveringstiden ($t_{1/2}$) for valdekoksib ca. 8 timer.

Eldre

Dynastat er blitt gitt til 335 eldre pasienter (65 – 96 år gamle) i farmakokinetiske og terapeutiske studier. Hos friske eldre personer ble den tilsynelatende orale clearance av valdekoksib redusert, noe som resulterte i omtrent 40 % høyere plasmaeksposering for valdekoksib sammenlignet med friske unge personer. Ved justering for kroppsvekt var steady-state plasmaeksposeringen for valdekoksib 16 % høyere hos eldre kvinner sammenliknet med eldre menn. (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon som har fått 20 mg i.v. Dynastat ble parekoksib raskt fjernet fra plasma. Fordi renal eliminasjon av valdekoksib har liten betydning for dets fordeling, ble det ikke funnet noen forskjell i clearance av valdekoksib selv hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får dialyse. (se pkt. 4.2)

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon resulterte ikke i redusert hastighet eller mengde parekoksib omdannet til valdekoksib. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh skala 7 –9) bør behandling initieres med halvparten av vanlig anbefalt dose Dynastat, og maksimal daglig dose bør reduseres til 40 mg, siden eksponering for valdekoksib var mer enn fordoblet (130 %) hos disse pasientene. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt og derfor anbefales ikke Dynastat til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering ved to ganger maksimal human eksponering for parekoksib. I toksisitetstester ved gjentatt dosering på hunder og rotter, var imidlertid den systemiske eksponeringer for valdekoksib (den aktive metabolitten av parekoksib) omtrent 0,8 ganger den systemiske eksponeringen hos eldre mennesker ved maksimal anbefalt dosering på 80 mg daglig. Ved høyere doser ble det sett forverring og forsinket tilheling av hudinfeksjoner, en effekt som trolig er assosiert med COX-2-hemming.

I tester for reproduksjons-toksisitetstester hos kanin ble det sett post-implantasjonstap, resorpsjoner og nedsatt fostervekt ved doser som ikke ga maternell toksisitet. Det ble ikke funnet effekter av parekoksib på fertilitet i hannrotter eller hunnrotter.

Effekten av parekoksib har ikke blitt evaluert i slutten av drektigheten eller i pre- og postnatal perioden.

Parekoksib administrert intravenøst til lakterende rotter som enkeltdose viste konsentrasjoner av parekoksib, valdekoksib og en aktiv valdekoksib-metabolitt i melken tilsvarende som i mordyrets plasma.

Det karsinogene potensialet av parekoksib er ikke evaluert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Dinatriumhydrogenfosfat
Fosforsyre og/eller natriumhydroksid (for justering av pH)

Oppløsningsmiddel

Natriumklorid
Saltsyre eller natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Dynastat og opioider skal ikke injiseres i samme sprøyte.

Bruk av Ringer-laktat injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske ved rekonstituering vil føre til at parekoksib felles ut fra oppløsningen og anbefales derfor **ikke**.

Bruk av vann til injeksjonsvæske anbefales **ikke**, da den endelige oppløsningen ikke vil bli isoton.

Dynastat skal ikke injiseres inn i i.v. infusjonssett som inneholder andre legemidler. Før og etter Dynastat injeksjon må i.v. infusjonssettet skylles grundig med en oppløsning man vet er kompatibel (se pkt. 6.6).

Injeksjon inn i en eksisterende intravenøs tilgang med glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske eller andre i.v. væsker som ikke er ført opp på listen i pkt. 6.6 anbefales **ikke**, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før rekonstituering er 3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet av den ferdig tilberedte oppløsningen, som ikke skal i kjøleskap eller fryses er blitt vist i opp til 24 timer ved 25 °C. Rekonstituert legemiddel bør vurderes som maksimal holdbar i 24 timer. Likevel, på grunn av mikrobiologisk infeksjonsfare for injiserbare legemidler, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart med mindre rekonstituering har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom slike krav er møtt er oppbevaringstider og betingelser før anvendelse brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 12 timer ved 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen før rekonstituering.

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Parekoksibnatrium hetteglass

Type I fargeløse hetteglass (5 ml) med en propp, forseglet med en lilla/fiolett polypropylen ”flip-off”-hette på aluminiumsforseglingen.

Ampuller med oppløsningsmiddel

2 ml ampulle: Fargeløst nøytralt glass, Type I.

Dynastat leveres som et sterilt hetteglass til engangsbruk som er pakket sammen med en 2 ml ampulle fylt med 2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning (se nedenfor de forskjellige pakningsstørrelser og presentasjoner).

Pakningsstørrelser

1 + 1 pakning: inneholder 1 hetteglass og 1 ampulle.

3 + 3 pakning: inneholder 3 hetteglass og 3 ampuller.

5 + 5 pakning: inneholder 5 hetteglass og 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dynastat må rekonstitueres før bruk. Dynastat inneholder ikke konserveringsmiddel. Aseptisk arbeidsteknikk kreves ved tilberedning.

Oppløsningsvæsker

Dynastat 40 mg løses opp med 2 ml natriumklorid 9 mg/ml oppløsning.

De **eneste** andre akseptable oppløsningsvæsker er:

- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske.

Fremgangsmåte ved rekonstituering

Bruk aseptisk arbeidsteknikk for å rekonstituere frysetørret parekoksib (som parekoksib). Fjern den lilla/fiolette ”flip-off”-heten for å eksponere den sentrale delen av gummiproppen på hetteglasset med parekoksib 40 mg. Bruk en steril kanyle og sprøyte til å trekke opp 2 ml av en akseptabel oppløsningsvæske. Stikk deretter kanylen gjennom den sentrale delen av gummiproppen, og overfør oppløsningsvæsken til hetteglasset med parekoksib 40 mg. Løs pulveret fullstendig ved en forsiktig svingende bevegelse. Inspiser oppløsningen før bruk. Trekk opp alt innholdet i hetteglasset til en enkeltinjeksjon.

Etter rekonstituering skal det være en klar oppløsning. Dynastat kontrolleres visuelt for partikler eller misfarging før injeksjon. Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom partikler observeres. Dynastat skal administreres innen 24 timer etter oppløsning (se pkt. 6.3), eller kasseres.

Det rekonstituerte produktet er isotont.

Kompatible oppløsninger i i.v. infusjonssett

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsvæsker, skal Dynastat **kun** injiseres i.v. eller i.m. eller inn i i.v. infusjonssett med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5%) infusjonsvæske, oppløsning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glukose 50 mg/ml (5%) oppløsning til injeksjonsvæske/infusjon eller
- Ringer-laktat injeksjonsvæske

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/006-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2002
Dato for siste fornyelse: 24. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG : 40 mg hetteglass

KARTONGTEKST – EU/1/02/209/005

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
parekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske blir konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml med rekonstituert oppløsning gir 40 mg med parekoksib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dinatriumhydrogenfosfat, fosforsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart (i løpet av 24 timer hvis aseptisk tilberedt), og skal ikke fryses eller oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før rekonstituering. For mer informasjon om oppbevaring se pakningsvedlegget.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dynastat 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT HETTEGLASS: 40 mg

TEKST TIL ETIKETT PÅ HETTEGLASS – EU/1/02/209/005

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dynastat 40 mg pulver til injeksjon

parekoksib

i.v. / i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG : 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

KARTONGTEKST – EU/1/02/209/006

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

parekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske blir konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml med rekonstituert oppløsning gir 40 mg med parekoksib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dinatriumhydrogenfosfat, fosforsyre, natriumhydroksid.

2 ml ampulle oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass og 1 ampulle med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart (i løpet av 24 timer hvis aseptisk tilberedt), og skal ikke fryses eller oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før rekonstituering. For mer informasjon om oppbevaring se pakningsvedlegget.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dynastat 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

KARTONGTEKST – EU/1/02/209/007

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

parekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske blir konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml med rekonstituert oppløsning gir 40 mg med parekoksib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dinatriumhydrogenfosfat, fosforsyre, natriumhydroksid.

2 ml ampulle oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

3 hetteglass og 3 ampuller med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart (i løpet av 24 timer hvis aseptisk tilberedt), og skal ikke fryses eller oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før rekonstituering. For mer informasjon om oppbevaring se pakningsvedlegget.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dynastat 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

KARTONGTEKST – EU/1/02/209/008

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dynastat 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

parekoksib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske blir konsentrasjonen av parekoksib 20 mg/ml. Hver 2 ml med rekonstituert oppløsning gir 40 mg med parekoksib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dinatriumhydrogenfosfat, fosforsyre, natriumhydroksid.

2 ml ampulle oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæske.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

5 hetteglass og 5 ampuller med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Det rekonstituerte produktet skal brukes umiddelbart (i løpet av 24 timer hvis aseptisk tilberedt), og skal ikke fryses eller oppbevares i kjøleskap.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før rekonstituering. For mer informasjon om oppbevaring se pakningsvedlegget.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/209/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dynastat 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT HETTEGLASS: 40 mg

TEKST TIL ETIKETT PÅ HETTEGLASS – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 og EU/1/02/209/008

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dynastat 40 mg pulver til injeksjon
parekoksib
i.v. / i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

OPPLØSNINGSVÆSKE, ETIKETT PÅ AMPULLE: 2 ml

TEKST TIL ETIKETT PÅ AMPULLE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 og EU/1/02/209/008

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Oppløsningsvæske til Dynastat 40 mg

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dynastat 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning parekoksib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dynastat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dynastat
3. Hvordan du bruker Dynastat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dynastat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dynastat er og hva det brukes mot

Dynastat inneholder virkestoffet parekoksib.

Dynastat brukes som kortidsbehandling av smerter hos voksne etter en operasjon. Dynastat tilhører en gruppe legemidler kalt COX-2-hemmere (en forkortelse for *cyklooksygenase-2-hemmere*). Smerte og hevelse er noen ganger forårsaket av substanser i kroppen som kalles *prostaglandiner*. Dynastat virker ved å redusere mengden av disse prostaglandinene.

2. Hva du må vite før du bruker Dynastat

Bruk ikke Dynastat

- Hvis du er allergisk overfor parekoksib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (spesielt en alvorlig hudreaksjon) mot noe legemiddel
- Hvis du har hatt en allergisk reaksjon på en gruppe legemidler kalt sulfonamider (for eksempel noen antibiotika som brukes ved behandling av infeksjoner)
- Hvis du for tiden har magesår eller blødning fra mage eller tarm
- Hvis du har hatt en allergisk reaksjon på acetylsalisylsyre (for eksempel Dispril eller Albyl) eller på andre NSAIDs (for eksempel ibuprofen) eller på COX-2-hemmere. Reaksjoner kan være hvesende pustelyd (bronkospasmer), svært tett nese, kløe i huden, utslett eller hevelse i ansiktet, lepper eller tunge, andre allergiske reaksjoner eller polypper i nesene etter å ha tatt slike legemidler
- Hvis du er mer enn 6 måneder gravid
- Hvis du ammer
- Hvis du har alvorlig leversykdom
- Hvis du har inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom)
- Hvis du har hjertesvikt
- Hvis du snart skal ha en hjerteoperasjon eller operasjon i arteriene (blodårene), (inkludert koronar bypassoperasjon)

- Hvis du har etablert hjertesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom, det vil si dersom du har hatt hjerteinfarkt, slag, ”drypp” (TIA) eller blokkering av blodårene til hjertet eller hjerne eller operasjon for utblokking eller bypass
- Hvis du har eller har hatt problemer med blodsirkulasjonen (perifer arteriesykdom)

Dersom noe av dette gjelder deg, vil du ikke få injeksjon. **Si fra til legen din umiddelbart.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Du skal ikke bruke Dynastat dersom du for tiden har sår i magesekken eller tarmen, eller har blødning fra magetarm-kanalen.

Du skal ikke bruke Dynastat dersom du har alvorlig leversykdom.

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Dynastat:

- Hvis du tidligere har hatt magesår, blødning eller perforasjon (hull) i magen eller tarmen
- Hvis du har hatt en hudreaksjon (f.eks. utslett, elveblest, hevelser, blemmer, røde striper) med et annet legemiddel
- Hvis du tar acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs (f.eks. ibuprofen)
- Hvis du røyker eller drikker alkohol
- Hvis du har diabetes
- Hvis du har angina, blodpropp, høyt blodtrykk eller forhøyet kolesterol
- Hvis du tar platehemmende behandling
- Hvis du har økt væskemengde i kroppen (ødemer)
- Hvis du har en lever- eller nyresykdom
- Hvis du har for lite væske i kroppen. Dette kan skje hvis du har hatt diare eller oppkast eller har hatt problemer med å drikke nok væske
- Hvis du har en infeksjon, ettersom Dynastat kan maskere feber (som er et tegn på betennelse)
- Hvis du bruker medisiner som skal hindre blodpropp (f.eks. warfarin / warfarinlignende antikoagulantia eller nye perorale blodpropp-hindrende legemidler, f.eks. apiksaban, dabigatran og rivaroksaban)
- Hvis du bruker legemidler kalt kortikosteroider (f.eks. prednison)
- Hvis du bruker en type legemiddel som brukes for å behandle depresjon, kalt selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. sertralin)

Dynastat kan gi økt blodtrykk eller forverring av eksisterende høyt blodtrykk, noe som kan føre til en økning av bivirkninger som er forbundet med hjertelidelser. Det kan være at legen din vil kontrollere blodtrykket ditt i løpet av behandlingen med Dynastat.

Potensielt livstruende hudutslett kan oppstå ved bruk av Dynastat, og behandlingen skal avsluttes ved første tegn på utslett, blemmer og avflassing av huden, lesjoner i slimhinnene eller andre tegn på overfølsomhet. Hvis du får utslett eller andre symptomer i huden eller i slimhinnene (f.eks. på innsiden av kinnene eller leppene), må du oppsøke lege umiddelbart og informere om at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke få Dynastat.

Andre legemidler og Dynastat

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Et legemiddel kan i noen tilfeller påvirke effekten av andre legemidler. Legen vil muligens redusere dosen Dynastat eller andre legemidler, eller det kan være nødvendig at du får et annet legemiddel. Det er spesielt viktig å nevne:

- Acetylsalisylsyre eller andre anti-inflammatoriske legemidler
- Flukonazol – brukes mot soppinfeksjon

- ACE-hemmere, angiotensin-II-hemmere, betablokkere og diuretika – brukes mot høyt blodtrykk og hjertelidelser
- Ciklosporin eller takrolimus - brukes etter transplantasjoner
- Warfarin – eller andre warfarinlignende legemidler som brukes for å hindre blodpropp, inkludert nyere legemidler som apiksaban, dabigatran og rivaroksaban
- Litium – brukes for å behandle depresjon
- Rifampicin – brukes mot bakterieinfeksjoner
- Antiarytmika – brukes for å behandle uregelmessig hjerterytme
- Fenytoin og karbamazepin – brukes mot epilepsi
- Metotreksat – brukes ved leddgikt og kreft
- Diazepam – brukes som et beroligende og angstdempende middel
- Omeprazol – brukes for å behandle magesår

Graviditet, amming og fertilitet

- Dynastat skal ikke brukes hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet, da det kan skade det ufødte barnet eller føre til problemer ved fødselen. Det kan føre til nyre- og hjerteproblemer hos det ufødte barnet. Det kan påvirke blødningstendens hos deg og barnet og føre til at fødselen starter senere eller tar lengre tid enn forventet. Dynastat skal ikke brukes i løpet av de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig og legen din anbefaler det. Hvis du trenger behandling i denne perioden eller mens du prøver å bli gravid, skal du bruke den laveste dosen i kortest mulig tid. Hvis Dynastat brukes i mer enn noen få dager fra 20. svangerskapsuke og utover, kan Dynastat forårsake nyreproblemer hos det ufødte barnet. Nyreproblemer kan føre til en reduksjon av mengden fostervann som omgir barnet (oligohydramnion) eller innsnevring av en blodåre (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis du trenger behandling i mer enn noen få dager, kan legen din anbefale ytterligere overvåkning.
- **Hvis du ammer** skal du ikke få Dynastat, ettersom en liten mengde Dynastat vil gå over i morsmelken.
- NSAIDs, inkludert Dynastat, kan gjøre det vanskeligere å bli gravid. Du bør informere legen din hvis du planlegger å bli gravid eller har vanskeligheter med å bli gravid.

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis injeksjonen gjør deg svimmel eller trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre igjen.

Dynastat inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Dynastat

Dynastat gis av en lege eller sykepleier. De løser opp pulveret før de gir deg injeksjonen enten i en blodåre eller i en muskel. Injeksjonen kan gis raskt og direkte inn i en blodåre eller en eksisterende intravenøs tilgang. I.m. injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel. Du vil bare få Dynastat i korte perioder, og kun mot smerter.

Det er vanlig å starte med en dose på 40 mg.

Det kan hende du får en ny dose - på enten 20 mg eller 40 mg - 6 til 12 timer etter første dose.

Du vil ikke få mer enn 80 mg i løpet av 24 timer.

Noen personer gis lavere doser:

- Personer med leverproblemer

- Personer med alvorlige nyreproblemer
- Pasienter over 65 år som veier mindre enn 50 kg
- Personer som tar flukonazol.

Dersom Dynastat brukes samtidig med sterke smertestillende (kalt opioid-smertestillende) som for eksempel morfin, vil Dynastat-dosen være lik det som er beskrevet ovenfor.

Hvis du får mer Dynastat enn du skal, kan du oppleve bivirkninger som er rapportert ved anbefalt dose.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Dynastat og si i fra til legen umiddelbart:

- hvis du utvikler utslett eller sår dannelse på hvilken som helst del av kroppen din (f.eks. hud, munn, øyne, ansikt, lepper eller tunge), eller du utvikler andre tegn på en allergisk reaksjon, som utslett, hevelse i ansikt, lepper eller tunge som kan gi hvesende eller pipende pust, pusteproblemer eller svelgeproblemer – dette skjer **sjelden**
- hvis du får blemmer i huden eller huden flasser av – dette skjer **sjelden**
- hudreaksjonene kan inntreffe når som helst, men oftest skjer dette innen den første behandlingsmåned; slike hendelser synes å være rapportert hyppigere for valdekoksid, et legemiddel som er beslektet med parekoksid, sammenliknet med andre COX-2-hemmere
- hvis du har gulsott (huden din eller det hvite i øynene ser gulaktig ut)
- hvis du har tegn på blødning i magesekken eller tarmene, som f.eks. blod i avføringen, svart avføring eller at du kaster opp blod

Svært vanlige: Kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Kvalme (uvelhet)

Vanlige: Kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- Forandring i ditt blodtrykk (opp eller ned)
- Du kan få ryggsmarter
- Ankler, legger og føtter kan hovne opp (ødemer)
- Du kan bli nummen – huden din kan miste følsomhet for smerte og berøring
- Du kan få brekninger, magesmerter, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, oppblåsthet og luft i magen
- Prøver kan vise unormal nyrefunksjon
- Du kan føle deg urolig og få søvnproblemer
- Svimmelhet
- Det er en risiko for blodmangel (anemi) – endringer i røde blodlegemer etter en operasjon som kan forårsake utmattelse og andpustethet
- Du kan få sår hals eller pusteproblemer (kortpustethet)
- Huden kan begynne å klø
- Det kan hende at du skiller ut mindre urin enn vanlig
- Betennelse og smerte etter fjerning av en tann
- Økt svette
- Redusert kaliumnivå (ved blodprøver)

Mindre vanlige: Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- Hjerteinfarkt
- Det er en risiko for sykdom i hjernens blodkar (for eksempel slag), eller transitorisk iskemisk

anfall (forbigående nedsatt blodstrøm til hjernen)/drypp eller angina, eller blokkering av blodkar i hjerte eller hjerne

- Blodpropp i lungene
- Forverring av høyt blodtrykk
- Sår i fordøyelsessystemet, kronisk refluks av magesyre (sure oppstøt)
- Hjertet kan slå saktere
- Lavt blodtrykk når du står oppreist
- Blodprøver kan vise unormal leverfunksjon
- Du kan lettere få blåmerker på grunn av lavt antall blodplater
- Det kan lettere oppstå betennelse i operasjonssår, og du kan få pussdannelse i operasjonssår
- Huden kan bli misfarget eller få blåmerker
- Hudkomplikasjoner etter operasjoner
- Høyt blodsukknivå (ved blodprøver)
- Smerte eller reaksjoner på injeksjonsstedet
- Utslett, eller opphevet og kløende utslett (elveblest)
- Tap av appetitt
- Leddsmerte
- Forhøyede nivåer av blodzymer ved test av blod som tyder på skade eller belastning på hjerte, hjerne eller muskelvev
- Munntørret
- Muskelsvakhet
- Smerter i øret
- Uvanlige lyder fra mage-tarmkanalen

Sjeldne: Kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer

- Utslett eller sår dannelse på hvilken som helst del av kroppen din (for eksempel hud, munn, øyne, ansikt, lepper eller tunge), eller andre tegn på allergiske reaksjoner som hudutslett, hevelse i ansiktet, leppene og tungen, hvesende pust, vanskeligheter med å puste eller svelge (kan være livsfarlig)
- Hevelse, blemmer eller avflassing av huden
- Akutt nyresvikt
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Betennelse i spiserøret (øsofagus)
- Betennelse i bukspyttkjertelen (kan gi magesmerter)

Ikke kjent: Hyppighet kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data

- Kollaps på grunn av svært lavt blodtrykk
- Nyresvikt
- Hjertesvikt
- Rask eller uregelmessig hjerterytme
- Tungpustethet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dynastat

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før oppløsning.

Det er anbefalt at Dynastat brukes så raskt som mulig etter at den er blandet med oppløsningsvæsken, men den kan lagres hvis bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget er fulgt.

Injeksjonen skal være en klar og fargeløs væske. **Hvis det er partikler** i injeksjonsvæsken, eller dersom pulveret eller løsningen er misfarget, skal produktet ikke brukes.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dynastat

- Virkestoff er parekoksib (som parekoksibnatrium). Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter oppløsning med 2 ml er konsentrasjonen 20 mg/ml parekoksib. Etter rekonstituering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning inneholder Dynastat ca. 0,44 mEq natrium per hetteglass.
- Andre hjelpestoffer er:

Dinatriumhydrogenfosfat
Fosforsyre og/eller natriumhydroksid (for justering av pH).

Hvordan Dynastat ser ut og innholdet i pakningen

Dynastat er et hvitt til off-white pulver.

Pulveret leveres i fargeløse hetteglass (5 ml) med en propp forseglet med et lilla «flip-off»-lokk med en aluminiumforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Tilvirker: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 400

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00
Tel: +44 (0)1737 331111

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Dosering. Den anbefalte dosen er 40 mg gitt intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.), etterfulgt av 20 mg eller 40 mg etter behov hver 6. til 12. time, maksimalt 80 mg/dag. I.v. bolus injeksjon kan gis raskt og direkte inn i en vene eller i et eksisterende intravenøst infusjonssett. I.m. injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel.

Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager.

Da den kardiovaskulære risikoen ved cyklooksigenase-2 (COX-2)-spesifikke hemmere kan øke med dose og varighet av eksponering, skal behandlingen ha så kort varighet som mulig og laveste effektive daglige dose brukes.

Tilfeller med alvorlig hypotensjon kort tid etter administrering av parekoksib har blitt rapportert etter markedsføring av parekoksib. Noen av disse tilfellene har oppstått uten andre tegn på anafylaksi. Legen bør være forberedt på å behandle alvorlig hypotensjon.

Injiseres ved intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) injeksjon. Intramuskulær injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel og intravenøs bolus-injeksjon kan gis raskt og direkte inn i en vene eller i et eksisterende intravenøst infusjonssett.

Administrasjonsvei annen enn i.v. eller i.m.

Annen administrasjonsvei enn i.v. eller i.m. (for eksempel intra intraartikulær, intratekal) er ikke undersøkt og skal ikke brukes.

Oppløsningsvæsker

Dette produktet skal ikke blandes med andre legemidler og skal bare løses opp med følgende:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning; eller
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske.

Følgende oppløsninger **kan ikke** brukes til rekonstitusjon:

- Bruk av Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning vil føre til at parekoksib feller ut fra oppløsningen og anbefales derfor **ikke**.
- Bruk av vann til injeksjonsvæske ved rekonstitusjon anbefales ikke, da den endelige oppløsningen **ikke** vil bli isoton.

Fremgangsmåte ved rekonstitusjon

Bruk aseptisk teknikk for å rekonstituere frysetørret parekoksib (som parekoksibnatrium).

40 mg hetteglass: Fjern den lilla/fiolette "flip-off"-hetten for å eksponere den sentrale delen av gummipropen på hetteglasset med parekoksib 40 mg. Bruk en steril kanyle og sprøyte til å trekke opp 2 ml av en akseptabel oppløsningsvæske. Stikk deretter kanylen gjennom den sentrale delen av gummipropen og overfør oppløsningsvæsken til hetteglasset med parekoksib 40 mg.

Løs pulveret fullstendig ved en forsiktig svingende bevegelse. Inspiser det rekonstituerte produktet før bruk.

Rekonstituert oppøsning skal ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom partikler observeres.

Trekk opp alt innholdet i hetteglasset til en enkeltinjeksjon. Hvis en dose på mindre enn 40 mg skal brukes skal resterende mengde kastes.

Kompatibilitet med intravenøst infusjonssett

Utfelling kan forekomme dersom Dynastat blandes med oppløsninger som inneholder andre legemidler. Dynastat skal derfor ikke blandes med andre legemidler, verken under oppløsning eller injeksjon. Hos pasienter hvor det samme intravenøse infusjonssettet skal benyttes til å injisere et annet legemiddel, må infusjonssettet skylles grundig med en oppløsning man vet er kompatibel før og etter injeksjonen med Dynastat.

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsmidler skal Dynastat kun injiseres i.v. eller i.m., eller inn i et intravenøst infusjonssett som inneholder følgende:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- Glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske; eller
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

Det anbefales ikke å injisere inn i et eksisterende intravenøst infusjonssett med glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske eller andre intravenøse væsker som ikke er ført opp på listen, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

Oppløsningen er kun til engangsbruk og skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser.

Kjemisk og fysisk stabilitet av ferdig tilberedt oppløsning er vist i 24 timer ved 25 °C. Rekonstituert legemiddel bør vurderes som maksimalt holdbar i 24 timer. Likevel, på grunn av mikrobiologisk infeksjonsfare for injiserbare produkter, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart med mindre rekonstituering har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom slike krav er møtt er oppbevaringstider og betingelser før anvendelse brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 12 timer ved 25 °C.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dynastat 40 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning parekoksib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Dynastat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dynastat
3. Hvordan du bruker Dynastat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dynastat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dynastat er og hva det brukes mot

Dynastat inneholder virkestoffet parekoksib.

Dynastat brukes som kortidsbehandling av smerter hos voksne etter en operasjon. Dynastat tilhører en gruppe legemidler kalt COX-2-hemmere (en forkortelse for *cyklooksygenase-2-hemmere*). Smerte og hevelse er noen ganger forårsaket av substanser i kroppen som kalles *prostaglandiner*. Dynastat virker ved å redusere mengden av disse prostaglandinene.

2. Hva du må vite før du bruker Dynastat

Bruk ikke Dynastat

- Hvis du er allergisk overfor parekoksib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon (spesielt en alvorlig hudreaksjon) mot noe legemiddel
- Hvis du har hatt en allergisk reaksjon på en gruppe legemidler kalt sulfonamider (for eksempel noen antibiotika som brukes ved behandling av infeksjoner)
- Hvis du for tiden har magesår eller blødning fra mage eller tarm
- Hvis du har hatt en allergisk reaksjon på acetylsalisylsyre (for eksempel Dispril eller Albyl) eller på andre NSAIDs (for eksempel ibuprofen) eller på COX-2-hemmere. Reaksjoner kan være hvesende pustelyd (bronkospasmer), svært tett nese, kløe i huden, utslett eller hevelse i ansiktet, lepper eller tunge, andre allergiske reaksjoner eller polypper i nesene etter å ha tatt slike legemidler
- Hvis du er mer enn 6 måneder gravid
- Hvis du ammer
- Hvis du har alvorlig leversykdom
- Hvis du har inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom)
- Hvis du har hjertesvikt
- Hvis du snart skal ha en hjerteoperasjon eller operasjon i arteriene (blodårene), (inkludert koronar bypassoperasjon)
- Hvis du har etablert hjertesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom, det vil si dersom du har hatt hjerteinfarkt, slag, ”drypp” (TIA) eller blokkering av blodårene til hjertet eller hjerne eller operasjon for utblokkning eller bypass

- Hvis du har eller har hatt problemer med blodsirkulasjonen (perifer arteriesykdom)

Dersom noe av dette gjelder deg, vil du ikke få injeksjon. **Si fra til legen din umiddelbart.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Du skal ikke bruke Dynastat dersom du for tiden har sår i magesekken eller tarmen, eller har blødning fra magetarm-kanalen.

Du skal ikke bruke Dynastat dersom du har alvorlig leversykdom.

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Dynastat:

- Hvis du tidligere har hatt magesår, blødning eller perforasjon (hull) i magen eller tarmen
- Hvis du har hatt en hudreaksjon (f.eks. utslett, elveblest, hevelser, blemmer, røde striper) med et annet legemiddel
- Hvis du tar acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs (f.eks. ibuprofen)
- Hvis du røyker eller drikker alkohol
- Hvis du har diabetes
- Hvis du har angina, blodpropp, høyt blodtrykk eller forhøyet kolesterol
- Hvis du tar platehemmende behandling
- Hvis du har økt væskemengde i kroppen (ødemer)
- Hvis du har en lever- eller nyresykdom
- Hvis du har for lite væske i kroppen. Dette kan skje hvis du har hatt diare eller oppkast eller har hatt problemer med å drikke nok væske
- Hvis du har en infeksjon, ettersom Dynastat kan maskere feber (som er et tegn på betennelse)
- Hvis du bruker medisiner som skal hindre blodpropp (f.eks. warfarin / warfarinlignende antikoagulantia eller nye perorale blodpropp-hindrende legemidler, f.eks. apiksaban, dabigatran eller rivaroksaban)
- Hvis du bruker legemidler kalt kortikosteroider (f.eks. prednison)
- Hvis du bruker en type legemiddel som brukes for å behandle depresjon, kalt selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. sertralin)

Dynastat kan gi økt blodtrykk eller forverring av eksisterende høyt blodtrykk, noe som kan føre til en økning av bivirkninger som er forbundet med hjertelidelser. Det kan være at legen din vil kontrollere blodtrykket ditt i løpet av behandlingen med Dynastat.

Potensielt livstruende hudutslett kan oppstå ved bruk av Dynastat, og behandlingen skal avsluttes ved første tegn på utslett, blemmer og avflassing av huden, lesjoner i slimhinnene eller andre tegn på overfølsomhet. Hvis du får utslett eller andre symptomer i huden eller i slimhinnene (f.eks. på innsiden av kinnene eller leppene), må du oppsøke lege umiddelbart og informere om at du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år skal ikke få Dynastat.

Andre legemidler og Dynastat

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Et legemiddel kan i noen tilfeller påvirke effekten av andre legemidler. Legen vil muligens redusere dosen Dynastat eller andre legemidler, eller det kan være nødvendig at du får et annet legemiddel. Det er spesielt viktig å nevne:

- Acetylsalisylsyre eller andre anti-inflammatoriske legemidler
- Flukonazol – brukes mot soppinfeksjon
- ACE-hemmere, angiotensin-II-hemmere, betablokkere og diuretika – brukes mot høyt blodtrykk og hjertelidelser
- Ciklosporin eller takrolimus - brukes etter transplantasjoner

- Warfarin – eller andre warfarinlignende legemidler som brukes for å hindre blodpropp, inkludert nyere legemidler som apiksaban, dabigatran og rivaroksaban
- Litium – brukes for å behandle depresjon
- Rifampicin – brukes mot bakterieinfeksjoner
- Antiarytmika – brukes for å behandle uregelmessig hjerterytme
- Fenytoin og karbamazepin – brukes mot epilepsi
- Metotreksat – brukes ved leddgikt og kreft
- Diazepam – brukes som et beroligende og angstdempende middel
- Omeprazol – brukes for å behandle magesår

Graviditet, amming og fertilitet

- Dynastat skal ikke brukes hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet, da det kan skade det ufødte barnet eller føre til problemer ved fødselen. Det kan føre til nyre- og hjerteproblemer hos det ufødte barnet. Det kan påvirke blødningstendens hos deg og barnet og føre til at fødselen starter senere eller tar lengre tid enn forventet. Dynastat skal ikke brukes i løpet av de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig og legen din anbefaler det. Hvis du trenger behandling i denne perioden eller mens du prøver å bli gravid, skal du bruke den laveste dosen i kortest mulig tid. Hvis Dynastat brukes i mer enn noen få dager fra 20. svangerskapsuke og utover, kan Dynastat forårsake nyreproblemer hos det ufødte barnet. Nyreproblemer kan føre til en reduksjon av mengden fostervann som omgir barnet (oligohydramnion) eller innsnevring av en blodåre (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis du trenger behandling i mer enn noen få dager, kan legen din anbefale ytterligere overvåkning.
- **Hvis du ammer** skal du ikke få Dynastat, ettersom en liten mengde Dynastat vil gå over i morsmelken.
- NSAIDs, inkludert Dynastat, kan gjøre det vanskeligere å bli gravid. Du bør informere legen din hvis du planlegger å bli gravid eller har vanskeligheter med å bli gravid.

Snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis injeksjonen gjør deg svimmel eller trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre igjen.

Dynastat inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Dynastat

Dynastat gis av en lege eller sykepleier. De løser opp pulveret før de gir deg injeksjonen enten i en blodåre eller i en muskel. Injeksjonen kan gis raskt og direkte inn i en blodåre eller en eksisterende intravenøs tilgang. I.m. injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel. Du vil bare få Dynastat i korte perioder, og kun mot smerter.

Det er vanlig å starte med en dose på 40 mg.

Det kan hende du får en ny dose - på enten 20 mg eller 40 mg - 6 til 12 timer etter første dose.

Du vil ikke få mer enn 80 mg i løpet av 24 timer.

Noen personer gis lavere doser:

- Personer med leverproblemer
- Personer med alvorlige nyreproblemer
- Pasienter over 65 år som veier mindre enn 50 kg
- Personer som tar flukonazol.

Dersom Dynastat brukes samtidig med sterke smertestillende (kalt opioid-smertestillende) som for eksempel morfin, vil Dynastatdosen være lik det som er beskrevet ovenfor.

Hvis du får mer Dynastat enn du skal, kan du oppleve bivirkninger som er rapportert ved anbefalt dose.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Dynastat og si i fra til legen umiddelbart:

- hvis du utvikler utslett eller sårdannelse på hvilken som helst del av kroppen din (f.eks. hud, munn, øyne, ansikt, lepper eller tunge), eller du utvikler andre tegn på en allergisk reaksjon, som utslett, hevelse i ansikt, lepper eller tunge som kan gi hvesende eller pipende pust, pusteproblemer eller svelgeproblemer – dette skjer **sjelden**
- hvis du får blemmer i huden eller huden flasser av – dette skjer **sjelden**
- hudreaksjonene kan inntreffe når som helst, men oftest skjer dette innen den første behandlingsmåned; slike hendelser synes å være rapportert hyppigere for valdekoksib, et legemiddel som er beslektet med parekoksib, sammenliknet med andre COX-2-hemmere
- hvis du har gulsott (huden din eller det hvite i øynene ser gulaktig ut)
- hvis du har tegn på blødning i magesekken eller tarmene, som f.eks. blod i avføringen, svart avføring eller at du kaster opp blod

Svært vanlige: Kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Kvalme (uvelhet)

Vanlige: Kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- Forandring i ditt blodtrykk (opp eller ned)
- Du kan få ryggsmarter
- Ankler, legger og føtter kan hovne opp (ødemer)
- Du kan bli nummen – huden din kan miste følsomhet for smerte og berøring
- Du kan få brekninger, magesmerter, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, oppblåsthet og luft i magen
- Prøver kan vise unormal nyrefunksjon
- Du kan føle deg urolig og få søvnproblemer
- Svimmelhet
- Det er en risiko for blodmangel (anemi) – endringer i røde blodlegemer etter en operasjon som kan forårsake utmattelse og andpustethet
- Du kan få sår hals eller pusteproblemer (kortpustethet)
- Huden kan begynne å klø
- Det kan hende at du skiller ut mindre urin enn vanlig
- Betennelse og smerte etter fjerning av en tann
- Økt svette
- Redusert kaliumnivå (ved blodprøver)

Mindre vanlige: Kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- Hjerteinfarkt
- Det er en risiko for sykdom i hjernens blodkar (for eksempel slag), eller transitorisk iskemisk anfall (forbigående nedsatt blodstrøm til hjernen)/drypp eller angina, eller blokkering av blodkar i hjerte eller hjerne
- Blodpropp i lungene

- Forverring av høyt blodtrykk
- Sår i fordøyelsessystemet, kronisk refluks av magesyre (sure oppstøt)
- Hjertet kan slå saktere
- Lavt blodtrykk når du står oppreist
- Blodprøver kan vise unormal leverfunksjon
- Du kan lettere få blåmerker på grunn av lavt antall blodplater
- Det kan lettere oppstå betennelse i operasjonssår, og du kan få pussdannelse i operasjonssår
- Huden kan bli misfarget eller få blåmerker
- Hudkomplikasjoner etter operasjoner
- Høyt blodsukknivå (ved blodprøver)
- Smerte eller reaksjoner på injeksjonsstedet
- Utslett, eller opphevet og kløende utslett (elveblest)
- Tap av appetitt
- Leddsmerte
- Forhøyede nivåer av blodenzymmer ved test av blod som tyder på skade eller belastning på hjerte, hjjerne eller muskelvev
- Munntørret
- Muskelsvakhet
- Smerter i øret
- Uvanlige lyder fra mage-tarmkanalen

Sjeldne: Kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer

- Utslett eller sår dannelse på hvilken som helst del av kroppen din (for eksempel hud, munn, øyne, ansikt, lepper eller tunge), eller andre tegn på allergiske reaksjoner som hudutslett, hevelse i ansiktet, leppene og tungen, hvesende pust, vanskeligheter med å puste eller svelge (kan være livsfarlig)
- Hevelse, blemmer eller avflassing av huden
- Akutt nyresvikt
- Hepatitt (leverbetennelse)
- Betennelse i spiserøret (øsofagus)
- Betennelse i bukspyttkjertelen (kan gi magesmerter)

Ikke kjent: Hyppighet kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data

- Kollaps på grunn av svært lavt blodtrykk
- Nyresvikt
- Hjertesvikt
- Rask eller uregelmessig hjerterytme
- Tungpustethet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dynastat

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før oppløsning.

Det er anbefalt at Dynastat brukes så raskt som mulig etter at den er blandet med oppløsningsvæsken, men den kan lagres hvis bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget er fulgt. Injeksjonen skal være en klar og fargeløs væske. **Hvis det er partikler** i injeksjonsvæsken, eller dersom pulveret eller løsningen er misfarget, skal produktet ikke brukes.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dynastat

- Virkestoff er parekoksib (som parekoksibnatrium). Hvert hetteglass inneholder 40 mg parekoksib, som 42,36 mg parekoksibnatrium. Etter oppløsning med 2 ml er konsentrasjonen 20 mg/ml parekoksib. Etter rekonstituering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning inneholder Dynastat ca. 0,44 mEq natrium per hetteglass.
- Andre hjelpestoffer er:
 - Pulver*
Dinatriumhydrogenfosfat
Fosforsyre og/eller natriumhydroksid (for justering av pH).
 - Oppløsningsvæske*
Natriumklorid
Saltsyre eller natriumhydroksid (for justering av pH).
Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Dynastat ser ut og innholdet i pakningen

Dynastat er et hvitt til off-white pulver.
Pulveret leveres i fargeløse hetteglass (5 ml) med en propp forseglet med et lilla «flip-off»-lokk med en aluminiumforsegling.
Oppløsningsvæsken leveres i fargeløse, nøytrale glassampuller (2 ml).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Tilvirker: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

PFIZER Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Dosering. Den anbefalte dosen er 40 mg gitt intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.), etterfulgt av 20 mg eller 40 mg etter behov hver 6. til 12. time, maksimalt 80 mg/dag. I.v. bolus injeksjon kan gis raskt og direkte inn i en vene eller i et eksisterende intravenøst infusjonssett. I.m. injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel.

Det er kun begrenset erfaring med Dynastat-behandling i mer enn tre dager.

Da den kardiovaskulære risikoen ved cyklooksigenase-2 (COX-2) spesifikke hemmere kan øke med dose og varighet av eksponering, skal behandlingen ha så kort varighet som mulig og laveste effektive daglige dose brukes.

Tilfeller med alvorlig hypotensjon kort tid etter administrering av parekoksib har blitt rapportert etter markedsføring av parekoksib. Noen av disse tilfellene har oppstått uten andre tegn på anafylaksi. Legen bør være forberedt på å behandle alvorlig hypotensjon.

Injiseres ved intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) injeksjon. Intramuskulær injeksjon skal gis langsomt og dypt i en muskel og intravenøs bolus-injeksjon kan gis raskt og direkte inn i en vene eller i et eksisterende intravenøst infusjonssett.

Administrasjonsvei annen enn i.v. eller i.m.

Annen administrasjonsvei enn i.v. eller i.m. (for eksempel intra intraartikulær, intratekal) er ikke undersøkt og skal ikke brukes.

Oppløsningsvæsker

Dette produktet skal ikke blandes med andre legemidler og skal bare løses opp med følgende:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning; eller
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske.

Følgende oppløsninger **kan ikke** brukes til rekonstitusjon:

- Bruk av Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning vil føre til at parekoksib feller ut fra oppløsningen og anbefales derfor **ikke**.
- Bruk av vann til injeksjonsvæske ved rekonstitusjon anbefales ikke, da den endelige oppløsningen **ikke** vil bli isoton.

Fremgangsmåte ved rekonstitusjon

Bruk aseptisk teknikk for å rekonstituere frysetørret parekoksib (som parekoksibnatrium).

40 mg hetteglass: Fjern den lilla/fiolette "flip-off"-hetten for å eksponere den sentrale delen av gummipropen på hetteglasset med parekoksib 40 mg. Bruk en steril kanyle og sprøyte til å trekke opp 2 ml av en akseptabel oppløsningsvæske. Stikk deretter kanylen gjennom den sentrale delen av gummipropen og overfør oppløsningsvæsken til hetteglasset med parekoksib 40 mg.

Løs pulveret fullstendig ved en forsiktig svingende bevegelse. Inspiser det rekonstituerte produktet før bruk.

Rekonstituert oppløsning skal ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom partikler observeres.

Trekk opp alt innholdet i hetteglasset til en enkeltinjeksjon. Hvis en dose på mindre enn 40 mg skal brukes skal resterende mengde kastes.

Kompatibilitet med intravenøst infusjonssett

Utfelling kan forekomme dersom Dynastat blandes med oppløsninger som inneholder andre legemidler. Dynastat skal derfor ikke blandes med andre legemidler, verken under oppløsning eller injeksjon. Hos pasienter hvor det samme intravenøse infusjonssettet skal benyttes til å injisere et annet legemiddel, må infusjonssettet skylles grundig med en oppløsning man vet er kompatibel før og etter injeksjonen med Dynastat.

Etter oppløsning med akseptable oppløsningsmidler skal Dynastat kun injiseres i.v. eller i.m., eller inn i et intravenøst infusjonssett som inneholder følgende:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske
- Glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
- Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjons-/infusjonsvæske; eller
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning

Det anbefales ikke å injisere inn i et eksisterende intravenøst infusjonssett med glukose 50 mg/ml (5 %) i Ringer-laktat injeksjonsvæske eller andre intravenøse væsker som ikke er ført opp på listen, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

Oppløsningen er kun til engangsbruk og skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser.

Kjemisk og fysisk stabilitet av den ferdig tilberedte oppløsningen er blitt vist i 24 timer ved 25 °C. Rekonstituert legemiddel bør vurderes som maksimalt holdbar i 24 timer. Likevel, på grunn av mikrobiologisk infeksjonsfare for injiserbare produkter, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart med mindre rekonstituering har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom slike krav er møtt er oppbevaringstider og betingelser før anvendelse brukerens ansvar og vil normalt ikke være mer enn 12 timer ved 25 °C.