BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib (som 42,36 mg parecoxibnatrium). Efter beredning blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller 40 mg parecoxib.

Hjälpämne med känd effekt
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos.

Vid beredning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innehåller Dynastat ca 0,44 mmol natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver för injektionsvätska).
Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av postoperativ smärta hos vuxna.

Beslut om att förskriva en selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Den rekommenderade dosen är 40 mg givet intravenöst (iv) eller intramuskulärt (im), vid behov följt av 20 mg eller 40 mg var 6:e till var 12:e timme, högst 80 mg/dygn.

Eftersom den kardiovaskulära risken med selektiva COX-2 hämmare kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas.

Den kliniska erfarenheten av behandling med Dynastat i mer än tre dagar är begränsad (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning med opioidanalgetika
Opioidanalgetika kan ges samtidigt med parecoxib, enligt dosering i ovanstående avsnitt. Vid all klinisk bedömning administrerades parecoxib enligt ett fast tidsintervall medan opioidanalgetikan administrerades vid behov.

Äldre
I allmänhet behövs inte någon dosjustering vid behandling av äldre patienter (≥ 65 år). Hos äldre patienter som väger mindre än 50 kg bör behandlingen inledas med halva den rekommenderade dosen av Dynastat, och minska den maximala dygnsdosen till 40 mg (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling av patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala ≥ 10), och behandling av denna patientgrupp är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 5.2). I allmänhet behövs inte någon dosjustering vid behandling av patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala 5-6). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7-9) bör Dynastat behandlingen inledas med försiktighet och med halva den rekommenderade dosen och den maximala dygnsdosen ska reduceras till 40 mg.

Nedsatt njurfunktion
Behandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) eller av patienter predisponerade för vätskeretention ska inledas med den lägsta rekommenderade dosen (20 mg) och patienternas njurfunktion ska noga monitoreras (se avsnitt 4.4 och 5.2). Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering vid behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för parecoxib för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Behandling med parecoxib av denna patientgrupp rekommenderas därför inte.

Administreringssätt
Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt, direkt i venen eller i en befintlig venös infart. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

När Dynastat kombineras i lösning med andra läkemedel kan utfällning ske och därför får Dynastat inte blandas med något annat läkemedel, vare sig under beredning eller injektion. Hos de patienter där samma venösa infart ska användas för injektion av ett annat läkemedel måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning, både före och efter injektion av Dynastat.

Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat **endast** injiceras iv eller im, eller genom venösa infarter där infusion pågår med följande:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning;
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning; eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning

Injektion i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp ovan, rekommenderas **inte** då det kan orsaka fällning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig allergisk läkemedelsreaktion av något slag i anamnesen, i synnerhet hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, eller känd överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som fått symtom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive COX-2-hämmare.

Under tredje trimestern av graviditet samt vid amning. (se avsnitt 4.6 och 5.3)
Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Behandling av postoperativ smärta efter bypassoperation av kranskärl (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Dynastat har studerats vid tandkirurgi, ortopedisk kirurgi, gynekologisk kirurgi (främst hysterektomi) och by-pass-kirurgi på kranskärl. Erfarenheten från andra typer av operationer är begränsad, t ex gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se avsnitt 5.1).

Andra administreringssätt än iv eller im (t ex intraartikulärt, intratekalt) har inte studerats och ska inte användas.

Beroende på den ökade risken för biverkningar vid högre doser av parecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Om effekten inte ökar bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se avsnitt 4.2). Den kliniska erfarenheten av behandling med Dynastat i mer än tre dagar är begränsad (se avsnitt 5.1).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på händelserna angivna nedan, ska lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med parecoxib bör övervägas.

Kardiovaskulära systemet
COX-2 hämmare har satts i samband med ökad risk för kardiovaskulära och trombotiska händelser vid långtidsanvändning. Den exakta risknivån vid en enkeldos har inte fastställts, inte heller exakt vilken behandlingslängd som kan ge en ökad risk.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med parecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Vid tecken på försämring av specifika kliniska symtom hos sådana patienter, bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av parecoxib-behandling övervägas. Dynastat har inte studerats vid andra typer av kardiovaskulär revaskularisering än bypassoperation av kranskärl (CABG). I studier vid andra typer av kirurgiska ingrepp inkluderades endast patienter med funktionsklass I-III enligt American Society of Anaesthesiology (ASA).

Acetylsalicylsyra och andra NSAID
COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära trombo-emboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocytaggregations-hämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med Dynastat och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av Dynastat och andra icke-steroida antiinflammatoriska NSAID bör undvikas.

Dynastat kan dölja feber och andra tecken på inflammation (se avsnitt 5.1). I enstaka fall har försämring av mjukdelsinfektioner beskrivits i samband med användning av NSAID och i pre-kliniska studier med Dynastat (se avsnitt 5.3). Man bör vara uppmärksam på tecken till infektion i operationssåret för kirurgiska patienter som behandlas med Dynastat.

Gastrointestinala symtom
Övre gastrointestinala (GI) komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar [PUB]), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med parecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID: äldre eller patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen eller patienter som samtidigt använder acetylsalicylsyra. NSAID-klassen förknippas även med ökade GI-komplikationer vid samtidig administrering av glukokortikoider, selektiva serotoninåterupptagshämmare, andra trombocytaggregationshämmande läkemedel, andra NSAID eller patienter som intar alkohol.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när parecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Hudreaktioner
Allvarliga hudreaktioner, inkluderande erythema multiforme, exfoliativ dermatit och Stevens-Johnsons syndrom (i vissa fall med fatal utgång) har i klinisk användning efter godkännande rapporterats hos patienter som behandlats med parecoxib. Dessutom har fatal toxisk epidermal nekrolys rapporterats i klinisk användning efter godkännande hos patienter som behandlats med valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) och kan inte uteslutas för parecoxib (se avsnitt 4.8). Vissa NSAID och selektiva COX-2-hämmare har satts i samband med ökad risk för generaliserade, bullösa, fixa läkemedelsutslag (GBFDE). DRESS-syndrom kan uppstå vid exponering för parecoxib baserat på andra allvarliga hudreaktioner som rapporterats vid exponering för celecoxib och valdecoxib. Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden.

Behandlande läkare bör vidta lämpliga åtgärder för att kontrollera patienter med avseende på eventuell debut av allvarliga hudreaktioner under behandlingen, t.ex genom extra läkarbesök. Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera uppkomna hudreaktioner till behandlande läkare.

Behandling med parecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet. Det är känt att allvarliga hudreaktioner förekommer vid användning av olika läkemedel inkluderande NSAID och selektiva COX-2 hämmare. Den rapporterade frekvensen av allvarliga hudreaktioner tycks dock vara högre för valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) jämfört med andra selektiva COX-2-hämmare. Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi kan löpa större risk att drabbas av hudreaktioner (se avsnitt 4.3). Patienter utan tidigare sulfonamidallergi kan också riskera att drabbas av allvarliga hudreaktioner.

Överkänslighetsreaktioner
Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats i klinisk användning efter godkännande av valdecoxib och parecoxib (se avsnitt 4.8). En del av dessa reaktioner har inträffat hos patienter som tidigare fått allergiska reaktioner mot sulfonamider (se avsnitt 4.3). Behandling med parecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Fall av svår hypotoni kort efter att parecoxib administrerats har rapporterats i klinisk användning efter godkännandet av parecoxib. Några av dessa fall har uppstått utan andra tecken på anafylaxi. Läkaren ska vara beredd på att behandla svår hypotoni.

Vätskeretention, ödem och njurar
I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos vissa patienter som tar parecoxib. Därför bör parecoxib användas med försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion, existerande ödem, eller andra tillstånd som predisponerar för, eller förvärras av, vätskeretention inklusive de som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi. Om det finns kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter bör lämpliga åtgärder, inklusive avbrytande av parecoxib, vidtas.

I klinisk användning efter godkännande har akut njursvikt rapporterats hos patienter som behandlas med parecoxib (se avsnitt 4.8). Eftersom prostaglandinsynteshämning kan medföra försämrad njurfunktion och vätskeretention, ska försiktighet iakttas när Dynastat ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) eller hypertoni, eller till patienter med nedsatt hjärt- eller leverfunktion eller andra tillstånd som är predisponerande för vätskeretention.

Försiktighet ska iakttas när behandling med Dynastat påbörjas hos patienter som är dehydrerade. I sådana fall är det lämpligt att först rehydrera patienterna och sedan starta behandlingen med Dynastat.

Hypertoni
Som med alla NSAID-preparat, kan parecoxib leda till uppkomst av ny hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. Parecoxib bör användas med försiktighet till patienter med hypertoni. Blodtrycket bör följas noga under behandling med parecoxib och under hela behandlingsperioden. Om blodtrycket stiger kraftigt, bör alternativ behandling övervägas.

Nedsatt leverfunktion
Dynastat ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala 7-9) (se avsnitt 4.2).

Användning av orala antikoagulantia
Samtidig användning av NSAID och orala antikoagulantia ökar risken för blödning. Orala antikoagulantia inkluderar antikoagulantia av typen warfarin/kumarin såväl som nya orala antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran och rivaroxaban) (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Behandling med antikoagulantia bör övervakas, särskilt under de första dagarna efter påbörjad behandling med Dynastat hos patienter som får warfarin eller andra antikoagulantia, eftersom dessa patienter löper en ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av parecoxib (se avsnitt 4.4).

Dynastat påverkade inte den acetylsalicylsyra-medierad hämningen av trombocytaggregation eller blödningstider. Kliniska prövningar tyder på att Dynastat kan ges tillsammans med acetylsalicylsyra i låg dos (≤ 325 mg). Liksom för andra NSAID visar studier en ökad risk för gastrointestinala ulcus eller andra gastrointestinala komplikationer vid samtidig behandling med acetysalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart parecoxib (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av parecoxib och heparin påverkade inte farmakodynamiken för heparin (aktiverad partiell tromboplastintid) jämfört med enbart heparin.

Hämning av prostaglandiner genom användning av NSAID-preparat, inklusive COX-2-hämmare, kan minska effekten av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, betablockerare och diuretika. Denna interaktion bör beaktas hos patienter som får parecoxib och samtidigt behandlas med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, betablockerare och diuretika.

Hos patienter som är äldre, dehydrerade (inklusive de som behandlas med diuretika) eller har nedsatt njurfunktion kan administrering av NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare, tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen, vilket eventuellt kan omfatta akut njursvikt. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Man bör vara försiktig med samtidig administrering av dessa läkemedel. Patienter ska vara tillräckligt uppvätskade, och behovet av att övervaka njurfunktionen ska utvärderas i början av den samtidiga behandlingen samt med jämna mellanrum därefter.

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus tyder på ökad nefrotoxicitet av ciklosporin och takrolimus, på grund av effekten av NSAID på renala prostaglandiner. Njurfunktionen bör övervakas när parecoxib ges samtidigt som något av dessa läkemedel.

Dynastat kan ges tillsammans med opioidanalgetika. Dygnsbehovet av opioider (dosering vid behov) minskade signifikant vid samtidig administrering av parecoxib i kliniska studier.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för parecoxib (eller dess aktiva metabolit valdecoxib)
Parecoxib hydrolyseras snabbt till den aktiva metaboliten valdecoxib. Hos människa har studier visat att metabolismen av valdecoxib huvudsakligen medieras via isoenzymerna CYP 3A4 och 2C9.

Plasmaexponeringen (AUC och C_{max}) för valdecoxib var förhöjd (62 % respektive 19 %) när det gavs tillsammans med flukonazol (huvudsakligen en CYP 2C9-hämmare), vilket tyder på att dosen av parecoxib bör minskas hos patienter som behandlas med flukonazol.

Plasmaexponeringen (AUC och C_{max}) för valdecoxib var förhöjd (38 % respektive 24 %) när det gavs tillsammans med ketokonazol (CYP 3A4-hämmare), men dosjustering är i allmänhet inte nödvändig hos patienter som behandlas med ketokonazol.

Effekten av enzyminduktion har inte studerats. Metabolismen för valdecoxib kan öka vid samtidig administrering av enzyminducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller dexametason.

Effekt av parecoxib (eller dess aktiva metabolit valdecoxib) på farmakokinetiken för andra läkemedel
Behandling med valdecoxib (40 mg två gånger dagligen under 7 dagar) gav en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationer av dextrometorfan (CYP 2D6-substrat). Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig administrering av Dynastat och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP 2D6, och som har ett smalt terapeutiskt fönster (t ex flekainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaexponering av omeprazol (CYP 2C19-substrat) 40 mg en gång dagligen ökade med 46 % efter administrering av valdecoxib 40 mg två gånger dagligen under 7 dagar, medan plasmaexponeringen av valdecoxib inte påverkades. Dessa resultat tyder på att valdecoxib, trots att det inte metaboliseras via CYP 2C19, kan hämma detta isoenzym. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av Dynastat tillsammans med läkemedel som är kända CYP 2C19-substrat (t ex fenytoin, diazepam och imipramin).

Vid två farmakokinetiska interaktionsstudier på patienter med reumatoid artrit som fick en stabil veckodos metotrexat (5-20 mg/vecka, som en oral eller intramuskulär engångsdos), hade oralt administrerat valdecoxib (10 mg två gånger dagligen eller 40 mg två gånger dagligen) liten eller ingen effekt på steady state-plasmakoncentrationen av metotrexat. Försiktighet bör iakttas vid administrering av metotrexat åtföljt av NSAID-preparat, eftersom administrering av NSAID kan leda till ökade plasmanivåer av metotrexat. Adekvat kontroll med avseende på metotrexatrelaterad toxicitet bör dock övervägas vid samtidig administrering av parecoxib och metotrexat..

Samtidig administrering av valdecoxib och litium gav signifikant minskning av serumclearance för litium (25 %) och renalt clearance (30 %) med 34 % högre serumexponering, jämfört med litium ensamt. Serumlitiumkoncentrationen bör övervakas noggrant när behandling med parecoxib påbörjas eller ändras hos patienter som behandlas med litium.

Samtidig administrering av valdecoxib och glibenklamid (CYP 3A4-substrat) påverkade varken farmakokinetiken (exponeringen) eller farmakodynamiken (blodglukos- och insulinnivåerna) för glibenklamid.

Injektionsanestetika
Samtidig administrering av parecoxib 40 mg intravenöst och propofol (CYP 2C9-substrat) eller midazolam (CYP 3A4-substrat) påverkade varken farmakokinetiken (metabolism och exponering) eller farmakodynamiken (effekter på EEG, psykomotoriska tester och uppvaknande efter sedering) för iv propofol eller iv midazolam. Vidare hade samtidig administrering av valdecoxib ingen kliniskt signifikant effekt på CYP 3A4-medierad metabolism i lever och tarm av oralt administrerat midazolam. Administrering av iv parecoxib 40 mg hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för vare sig iv fentanyl eller iv alfentanil (båda CYP 3A4-substrat).

Inhalationsanestetika
Inga formella interaktionsstudier har gjorts. I kirurgiska studier, där parecoxib gavs pre-operativt, sågs inga farmakodynamiska interaktioner hos patienter som fick parecoxib och inhalationsanestesi med lustgas och isofluran (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor eller användning under förlossning med parecoxib saknas. Dock kan hämningen av prostaglandinsyntesen ha en negativ inverkan på graviditeten. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall efter användning av prostaglandinsynteshämmare tidigt under graviditeten. Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare, däribland parecoxib, visat sig leda till ökat antal spontanaborter före och efter implantation, samt ökad embryonal-fetal dödlighet (se avsnitt 5.1 och 5.3). Från graviditetsvecka 20 och framåt kan användning av Dynastat leda till oligohydramnios som orsakas av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan uppstå strax efter behandlingsstart och är vanligen reversibelt vid utsättande. Dessutom har konstriktion av ductus arteriosus rapporterats efter behandling i andra trimestern, där de flesta fallen gick över när behandlingen upphörde. Under första och andra trimestern av graviditet ska Dynastat därför ges endast då det är absolut nödvändigt. Om Dynastat används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt. Antenatal övervakning med avseende på oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus ska övervägas efter exponering för Dynastat i flera dagar från graviditetsvecka 20 och framåt. Dynastat ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni),
- nedsatt njurfunktion (se ovan),

och modern och det nyfödda barnet kan i slutet av graviditeten exponeras för:

- möjlig förlängning av blödningstid, en aggregationshämmande effekt som kan uppstå även vid väldigt låga doser,
- hämning av livmodersammandragningar, vilket leder till fördröjd eller förlängd förlossning.

Dynastat är därför kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning
Vid administrering av en enstaka dos av parecoxib till ammande kvinnor efter kejsarsnitt överfördes en relativt liten mängd parecoxib och dess aktiva metabolit valdecoxib till bröstmjölken, och detta ledde till en låg relativ dos för spädbarnet (cirka 1 % av den viktjusterade dosen till modern). Dynastat ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet
Liksom för övriga läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandin-syntesen rekommenderas Dynastat inte till kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt 4.3, 5.1 och 5.3).

På grund av sin verkningsmekanism kan NSAID-preparat försena eller förhindra follikelbristning i äggstockarna, något som har associerats med reversibel infertilitet hos vissa kvinnor. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida, eller som genomgår infertilitetsutredning, bör utsättning av NSAID-preparat, inklusive Dynastat, övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens efter behandling med Dynastat bör dock avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Den vanligaste biverkningen för Dynastat är illamående. De allvarligaste biverkningarna är mindre vanliga till sällsynta och innefattar kardiovaskulära händelser såsom hjärtinfarkt och svår hypotoni samt överkänslighetsreaktioner såsom anafylaxi, angioödem och svåra hudreaktioner. Efter koronar bypasskirurgi har patienter som fått Dynastat en högre risk för biverkningar som: kardiovaskulära/tromboemboliska händelser (inklusive hjärtinfarkt, stroke/TIA, lungemboli och djup ventrombos; se avsnitt 4.3 och 5.1), djupa infektioner efter kirurgiska ingrepp och sternala sårläkningskomplikationer.

Tabell över biverkningar
Följande biverkningar rapporterades för patienter som fick parecoxib (N=5,402) i 28 placebokontrollerade kliniska studier. Rapporter från användning efter godkännandet har listats som ”Ingen känd frekvens”, eftersom respektive frekvens inte kan beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna presenteras med MedDRA terminologi inom varje frekvensområde och efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenser				
Mycket vanliga (≥1/10)	*Vanliga (≥1/100, <1/10)*	*Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)*	*Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)*	*Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer				
	Faryngit, alveolitis sicca (torr tandhåleinflammation)	Onormal serös sekretion från sternotomi, sårinfektion		
Blodet och lymfsystemet				
	Post-operativ anemi	Trombocytopeni		
Immunsystemet				
			Anafylaktoid reaktion	
Metabolism och nutrition				
	Hypokalemi	Anorexi, hyperglykemi		
Psykiska störningar				
	Agitation, sömnsvårigheter			
Centrala och perifera nervsystemet				
	Hypestesi, yrsel	Cerebrovaskulära störningar		
Öron och balansorgan				
		Öronvärk		

Biverkningsfrekvenser				
Mycket vanliga (≥1/10)	*Vanliga (≥1/100, <1/10)*	*Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)*	*Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)*	*Ingen känd frekvens*
Hjärtat				
		Hjärtinfarkt, bradykardi		Cirkulationskollaps, hjärtsvikt, takykardi
Blodkärl				
	Hypertoni, hypotoni	Hypertoni (förvärrad), ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				
	Respiratorisk insufficiens	Lungemboli		Dyspné
Magtarmkanalen				
Illamående	Buksmärta, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalt sår, gastroesofagal reflux, muntorrhet, onormala gastrointestinala ljud	Pankreatit, esofagit, oralt ödem (perioral svullnad)	
Hud och subkutan vävnad				
	Pruritus, hyperhidros	Ekkymos, utslag, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Ryggsmärta	Artralgi		
Njurar och urinvägar				
	Oliguri		Akut njursvikt	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Perifert ödem	Asteni, smärta på injektionsstället, reaktion på injektionsstället		Överkänslighets-reaktioner inklusive anafylaxi och angioödem
Undersökningar				
	Förhöjt kreatinin i blodet	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt S-ASAT, förhöjt S-ALAT, förhöjt S-urea		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
		Post-operativa komplikationer (huden)		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I klinisk användning efter godkännandetoxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med valdecoxib-användandning och kan inte uteslutas för parecoxib (se avsnitt 4.4). Dessutom har följande sällsynta, allvarliga biverkningar rapporterats i samband med användande av NSAID och kan inte uteslutas för Dynastat: bronkospasm och hepatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Rapporter om överdosering av parecoxib har associerats med biverkningar som även beskrivits vid rekommenderade doser av parecoxib.

Efter en akut överdos bör patienten behandlas med symtomatisk och stödjande terapi. Det finns inga specifika antidoter. Parecoxib är en prodrug till valdecoxib. Valdecoxib elimineras inte genom hemodialys. Diures eller alkalisering av urinen har sannolikt ingen verkan eftersom valdecoxib har hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, Coxiber, ATC-kod: M01AH04

Parecoxib är en prodrug till valdecoxib. Valdecoxib är en selektiv COX-2-hämmare inom det kliniska dosintervallet. Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyklin utan att påverka trombocyt-tromboxan. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

Parecoxib har använts vid olika större och mindre kirurgiska ingrepp. Dynastat har visat effekt i studier vid tandkirurgi, gynekologisk kirurgi (hysterektomi), ortopedisk kirurgi (knä- eller höftledsplastik) och by-pass-kirurgi på kranskärl. Efter administrering av engångsdoser Dynastat 40 mg iv eller im, sågs märkbar analgetisk effekt efter 7-13 minuter, kliniskt betydelsefull analgesi visades efter 23-39 minuter och maximal effekt inom 2 timmar. Den analgetiska effekten av 40 mg dosen var jämförbar med ketorolak 60 mg im eller ketorolak 30 mg iv. Durationen av smärtlindringen efter en engångsdos var beroende av dosen samt typ och grad av smärta, och varierade mellan 6 timmar och mer än 12 timmar.

Användning av parecoxib i mer än 3 dagar
De flesta prövningarna har utformats för dosering av parecoxib i upp till 3 dagar. Data från 3 randomiserade, placebokontrollerade prövningar där protokollen medgav behandling med parecoxib i > 3 dagar har slagits samman och analyserats. I den sammanslagna analysen av 676 patienter fick 318 placebo och 358 fick parecoxib. Av de patienter som behandlades med parecoxib fick 317 patienter parecoxib i upp till 4 dagar och 32 patienter i upp till 5 dagar, medan endast 8 patienter behandlades i upp till 6 dagar och 1 patient i 7 dagar eller mer. Av de patienter som behandlades med placebo fick 270 patienter placebo i upp till 4 dagar och 43 patienter i upp till 5 dagar, medan endast 3 patienter behandlades i upp till 6 dagar och 2 patienter i 7 dagar eller mer. Båda grupperna hade liknande demografi. Den genomsnittliga (SD) behandlingsdurationen var 4,1 (0,4) dagar för parecoxib

och 4,2 (0,5) dagar för placebo , medan intervallet var 4-7 dagar för parecoxib och 4-9 dagar för placebo. Förekomsten av biverkningar hos patienter som fick parecoxib i 4-7 dagar (medianduration 4 dagar) var låg efter behandlingsdag 3 och liknande den för placebo.

Opioidsparande effekter
I en placebokontrollerad studie inom ortopedisk kirurgi/allmänkirurgi (n=1050), erhöll patienter Dynastat 40 mg iv som initial parenteral dos följt av 20 mg två gånger dagligen under ett minimum av 72 timmar, som tillägg till standardbehandling inkluderande kompletterande opioider efter patientbehov. Vid behandling med Dynastat minskade opioidanvändningen dag 2 och dag 3 med 7,2 mg respektive 2,8 mg (37 % respektive 28 %). Denna minskning i opioidanvändning följdes av en signifikant minskning av patientrapporterade opioidrelaterade symtom. En förbättrad smärtlindring jämfört med behandling med endast opioider kunde påvisas. Ytterligare studier inom andra kirurgiska specialiteter har visat liknande observationer. Det finns inga data som indikerar generellt minskat antal biverkningar vid användning av parecoxib jämfört med placebo vid samtidig användning av opioider.

Gastrointestinala studier
I korttidsstudier (7 dagar) med friska, yngre och äldre (≥ 65 år) individer som fått Dynastat, var incidensen av gastroduodenala sår eller erosioner som konstaterats med endoskopi högre (5-21 %) än för placebo (5-12 %), men statistiskt signifikant lägre än incidensen för NSAID (66-90 %).

Postoperativa säkerhetsstudier efter bypassoperation av kranskärl
I två placebo-kontrollerade säkerhetsstudier där patienter fick parecoxib i minst 3 dygn och därefter oral valdecoxib-behandling under en total behandlingstid på 10-14 dagar, granskades förutom rutinmässig biverkningsrapportering även vissa i förväg specificerade biverkningskategorier, som bedömdes av en oberoende expertgrupp. Alla patienter fick standard-analgesi under behandlingen.

Patienterna fick acetylsalicylsyra i lågdos före randomisering och under hela uppföljningstiden i de två bypassoperations-studierna.

I den första bypassoperations-studien, som var dubbelblind och placebo-kontrollerad, undersöktes patienter som behandlades med parecoxib 40 mg iv 2 gånger dagligen under minst 3 dygn följt av valdecoxib-behandling 40 mg 2 gånger dagligen (parecoxib/valdecoxib-gruppen, n=311) eller placebo/placebo (n=151) under totalt 14 dagar. Nio i förväg specificerade biverkningskategorier utvärderades (kardiovaskulär/tromboembolisk incident, perikardit, nydebuterad eller försämrad kronisk hjärtsvikt, njursvikt/nedsatt njurfunktion, komplikationer vid ulcus i övre magtarmkanalen, större blödning utanför magtarmkanalen, infektioner, icke-infektiösa lung-komplikationer samt död). Incidensen för kardiovaskulär/tromboembolisk incident (hjärtinfarkt, ischemi, CVA, djup ventrombos och lungemboli) var signifikant högre ($p < 0,05$) i parecoxib/valdecoxib-gruppen jämfört med placebo/placebo-gruppen under perioden för iv-behandling (2,2 % respektive 0,0 %) samt under hela studieperioden (4,8 % respektive 1,3 %). Frekvensen av komplikationer vid operationssåret (främst sår efter sternotomi) var högre i parecoxib/valdecoxib-gruppen.

I den andra bypassoperations-studien utvärderades fyra i förväg specificerade biverkningskategorier (kardiovaskulär/tromboembolisk incident, nedsatt njurfunktion/njursvikt, ulcus/blödning i övre magtarmkanalen, komplikationer vid operationssåret). Patienter randomiserades inom 24 h efter bypassoperation till en av följande grupper: parecoxib 40 mg iv initialt, därefter 20 mg iv var 12:e timme under minst 3 dygn följt av valdecoxib peroralt (20 mg var 12:e timme) (n=544) under resterande tid av behandlingsperiodens 10 dagar; placebo iv följt av valdecoxib peroralt (n=544); eller placebo iv följt av placebo peroralt (n=548). En signifikant högre incidens (p=0,033) för kardiovaskulära/tromboemboliska biverkningar sågs i parecoxib/valdecoxib-gruppen (2,0 %) jämfört med placebo/placebo-gruppen (0,5 %). Placebo/valdecoxib-behandling var förenad med en högre incidens av kardiovaskulära/tromboemboliska incidenter jämfört med placebo-behandling, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Tre av de sex kardiovaskulära/tromboemboliska incidenterna i placebo/valdecoxib-gruppen inträffade under placebo-behandlingen. Dessa patienter fick inte valdecoxib. De i förväg specificerade biverkningar som hade högst incidens i alla tre behandlingsgrupper förekom inom kategorin komplikationer vid operationssåret, och inkluderade djupa infektioner efter kirurgiska ingrepp och påverkan på sårläkning efter sternotomi.

Det fanns inga signifikanta skillnader mellan aktiva behandlingar och placebo för någon av de andra i förväg specificerade biverkningskategorierna (nedsatt njurfunktion/njursvikt, komplikationer vid ulcus i övre magtarmkanalen, komplikationer vid operationssåret).

Säkerhetsstudier efter allmän kirurgi
I en stor (n=1050) studie på större operationer inom ortopedi/allmän kirurgi fick patienterna en initial dos av parecoxib 40 mg iv, därefter 20 mg iv var 12:e timme under minst 3 dygn följt av valdecoxib peroralt (20 mg var 12:e timme) (n=525) under resterande tid av behandlingsperiodens 10 dagar, eller placebo iv följt av placebo peroralt (n=525). Det fanns inga signifikanta skillnader i den totala säkerhetsprofilen, inkluderande de fyra i förväg specificerade biverkningskategorier som beskrivs ovan för den andra bypassoperations-studien, mellan parecoxib/valdecoxib och placebo-behandling för dessa patienter efter operation.

Trombocytstudier
I en serie små flerdosstudier med yngre och äldre friska individer visade Dynastat 20 mg eller 40 mg två gånger dagligen ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo. Hos yngre personer som fick Dynastat 40 mg två gånger dagligen sågs ingen kliniskt signifikant effekt på acetylsalicylsyra-medierad hämning av trombocytfunktionen (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter iv eller im injektion omvandlas parecoxib snabbt till valdecoxib, den farmakologiskt aktiva formen, genom enzymatisk hydrolys i levern.

Absorption
Exponeringen av valdecoxib efter engångsdoser av Dynastat, mätt som både ytan under plasmakoncentration/tidkurvan (AUC) och maximal koncentration (C_{max}), är ungefär linjär inom det kliniska dosintervallet. Efter dosering två gånger dagligen är AUC och C_{max} linjära upp till 50 mg iv och 20 mg im. Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady state-plasmakoncentrationer av valdecoxib inom 4 dagar.

Efter engångsdoser av parecoxib 20 mg iv och im uppnåddes C_{max} för valdecoxib efter ca 30 minuter respektive ca 1 timme. Exponeringen av valdecoxib givet iv eller im var likvärdig beträffande AUC och C_{max}. Exponeringen av parecoxib var likvärdig efter iv och im administrering beträffande AUC. Medelvärdet av C_{max} för parecoxib efter im administrering var lägre jämfört med iv bolus, beroende på långsammare extravaskulär absorption efter im administrering. Dessa minskningar ansågs inte kliniskt betydelsefulla eftersom C_{max} för valdecoxib är jämförbart med administrering av parecoxib im och iv.

Distribution
Distributionsvolymen för valdecoxib efter iv administrering är ca 55 liter. Plasmaproteinbindningen är ca 98 % i koncentrationsområdet som uppnås med den högsta rekommenderade dosen, 80 mg/dygn. Valdecoxib, men inte parecoxib, fördelas i stor utsträckning in i erytrocyter.

Metabolism
Parecoxib metaboliseras snabbt och i stort sett fullständigt till valdecoxib och propionsyra *in vivo* med en plasmahalveringstid på ca 22 minuter. Valdecoxib elimineras genom omfattande metabolism i levern, via ett flertal vägar, däribland cytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP 3A4 och CYP 2C9, samt glukuronidering (ca 20 %) av sulfonamiddelen. En hydroxylerad metabolit av valdecoxib (via CYP-vägen) som är aktiv som COX-2-hämmare har identifierats i human plasma. Den svarar för ca 10 % av valdecoxibs koncentration. Beroende på den låga koncentrationen av denna metabolit antas den inte bidra med någon signifikant klinisk effekt efter administrering av terapeutiska doser av parecoxib.

Eliminering
Valdecoxib elimineras genom metabolism i levern och mindre än 5 % oförändrat valdecoxib återfinns i urin. Inget oförändrat parecoxib återfinns i urin, och endast spårmängder i faeces. Cirka 70 % av

dosen utsöndras i urinen som inaktiva metaboliter. Plasmaclearance (CL_p) för valdecoxib är ca 6 liter/timme. Halveringstiden i eliminationsfasen ($t_{1/2}$) för valdecoxib, efter iv eller im administrering av parecoxib, är ca 8 timmar.

Äldre
Dynastat har givits till fler än 335 äldre patienter (65-96 år) i farmakokinetiska och terapeutiska studier. Hos friska äldre personer minskade ”apparent oral clearance” för valdecoxib, vilket resulterade i ca 40 % högre plasmaexponering av valdecoxib jämfört med friska yngre personer. Efter justering för kroppsvikt var plasmaexponeringen av valdecoxib vid steady state 16 % högre hos äldre kvinnor jämfört med äldre män (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning som gavs 20 mg Dynastat iv distribuerades parecoxib snabbt från plasma. Eftersom renal eliminering av valdecoxib inte har betydelse för dess fördelning fann man inga förändringar av clearance för valdecoxib, inte ens hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller hos patienter som genomgick dialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i vare sig minskad hastighet av eller minskad omfattning av omvandlingen av parecoxib till valdecoxib. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7-9) bör behandlingen inledas med halva den rekommenderade dosen av Dynastat, och maximal dygnsdos bör minskas till 40 mg, eftersom exponeringen av valdecoxib är mer än fördubblad (130 %) hos dessa patienter. Patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats och behandling med Dynastat rekommenderas därför inte för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, med dubbla dosen jämfört med maximal humanexponering, visade inte några särskilda risker för människa. I studier med upprepad dosering till hund och råtta var exponeringen av valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) ungefär 80 % av den systemiska exponeringen hos äldre människor vid maximal rekommenderad dygnsdos, 80 mg. Högre doser förknippades med försämring av och fördröjd läkning av hudinfektioner, en effekt som antagligen hör samman med COX-2-hämning.

Vid studier av reproduktionseffekten på kanin sågs förluster efter implantation, resorption och sänkt kroppsvikt hos foster vid doser som inte var toxiska för moderdjuren. Parecoxib påverkade inte fertiliteten för han- eller honråtta.

Effekterna av parecoxib har inte utvärderats under senare delen av graviditeten eller under pre- och postnatalperioden.

Digivande råttor som fick en engångsdos parecoxib iv, visade koncentrationer av parecoxib, valdecoxib och en aktiv valdecoxib-metabolit i mjölken som var jämförbara med moderdjurens plasmakoncentrationer.

Den karcinogena potentialen av parecoxib har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumvätefosfat
Fosforsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Dynastat och opioider bör inte administreras i samma spruta.
Användning av Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning eller Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning för beredning ger utfällning av parecoxib, och rekommenderas därför **inte**.

Användning av vatten för injektionsvätskor rekommenderas **inte** då den resulterande lösningen inte blir isoton.

Efter beredning
Dynastat ska inte injiceras i venösa infarter där infusion pågår med något annat läkemedel. Både före och efter injektion av Dynastat i venösa infarter måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning (se avsnitt 6.6).

Injektion av färdigberedd produkt i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp i avsnitt 6.6, rekommenderas inte då det kan orsaka fällning.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för ej färdigberedd produkt är 3 år.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats för färdigberedd lösning, vilken inte ska kylas eller frysas, i upp till 24 timmar vid 25 °C. Därför anses den maximala hållbarheten för färdigberedd produkt vara 24 timmar. På grund av den betydande risken för mikrobiologisk infektion med injicerbara produkter ska dock den färdigberedda lösningen användas omedelbart, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
Om dessa krav inte är uppfyllda är lagringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och inte förvaras längre tid än 12 timmar vid 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (5 ml) i ofärgat typ I glas med en butylgummipropp, försedd med en lila avrivbar polypropylenkapsyl över aluminiumförsegling.

Dynastat tillhandahålls i förpackningar innehållande 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dynastat måste beredas före användning. Dynastat innehåller inga konserveringsmedel. Beredning ska ske med aseptisk teknik.

Spädningsvätskor för beredning
De spädningsvätskor som rekommenderas för beredning av injektionsvätskan är:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning

- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning

Beredningsanvisning
Använd aseptisk teknik för beredning av frystorkat parecoxib (som parecoxib).
Tag av den lila avrivbara kapsylen för att exponera mitten av gummiproppen på injektionsflaskan. Drag upp 2 ml av rekommenderad spädningsvätska i steril nål och spruta. För in nålen genom gummiproppens mittpunkt och spruta ner spädningsvätskan i injektionsflaskan. Lös pulvret fullständigt genom att försiktigt snurra injektionsflaskan. Inspektera färdigberedd produkt före användning. Hela mängden i injektionsflaskan ska användas för en enda injektion.

Efter beredning ska vätskan vara en klar lösning. F öre administrering ska Dynastat inspekteras visuellt med avseende på partikelförekomst och missfärgning. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad, grumlig eller om partiklar finns i lösningen. Dynastat ska administreras inom 24 h efter beredning (se avsnitt 6.3). I annat fall ska lösningen kasseras.

Den färdigberedda lösningen är isoton.

Blandbarhet med lösning i venös infart
Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat **endast** injiceras iv eller im, eller genom venösa infarter där infusion pågår med:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning;
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning;
  eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 24 januari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Injektionsflaska med pulver: Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib (som 42,36 mg parecoxibnatrium). Efter beredning blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller 40 mg parecoxib.

Hjälpämne med känd effekt
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos.

Vid beredning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) innehåller Dynastat ca 0,44 mmol natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver för injektionsvätska).
Vitt till benvitt pulver.

Spädningsvätska: klar, ofärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av postoperativ smärta hos vuxna.

Beslut om att förskriva en selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare ska baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Den rekommenderade dosen är 40 mg givet intravenöst (iv) eller intramuskulärt (im), vid behov följt av 20 mg eller 40 mg var 6:e till var 12:e timme, högst 80 mg/dygn.

Eftersom den kardiovaskulära risken med selektiva COX-2 hämmare kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Den kliniska erfarenheten av behandling med Dynastat i mer än tre dagar är begränsad (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning med opioidanalgetika
Opioidanalgetika kan ges samtidigt med parecoxib, enligt dosering i ovanstående avsnitt. Vid all klinisk bedömning administrerades parecoxib enligt ett fast tidsintervall medan opioidanalgetikan administrerades vid behov.

Äldre
I allmänhet behövs inte någon dosjustering vid behandling av äldre patienter (≥ 65 år). Hos äldre patienter som väger mindre än 50 kg bör behandlingen inledas med halva den rekommenderade dosen av Dynastat, och minska den maximala dygnsdosen till 40 mg (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Det finns ingen klinisk erfarenhet av behandling av patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala ≥ 10), och behandling av denna patientgrupp är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 5.2). I allmänhet behövs inte någon dosjustering vid behandling av patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala 5-6). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7-9) bör Dynastin behandlingen inledas med försiktighet och med halva den rekommenderade dosenoch den maximala dygnsdosen ska reduceras till 40 mg.

Nedsatt njurfunktion
Behandling av patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) eller av patienter predisponerade för vätskeretention ska inledas med den lägsta rekommenderade dosen (20 mg) och patienternas njurfunktion ska noga monitoreras (se avsnitt 4.4 och 5.2). Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering vid behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för parecoxib för barn under 18 års ålder har inte dokumenterats. Inga data finns tillgängliga. Behandling med parecoxib av denna patientgrupp rekommenderas därför inte.

Administreringssätt
Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt, direkt i venen eller i en befintlig venös infart. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

När Dynastat kombineras i lösning med andra läkemedel kan utfällning ske och därför får Dynastat inte blandas med något annat läkemedel, vare sig under beredning eller injektion. Hos de patienter där samma venösa infart ska användas för injektion av ett annat läkemedel måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning, både före och efter injektion av Dynastat.

Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat **endast** injiceras iv eller im, eller genom venösa infarter där infusion pågår med följande:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning;
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning; eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning

Injektion i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp ovan, rekommenderas **inte** då det kan orsaka fällning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig allergisk läkemedelsreaktion av något slag i anamnesen, i synnerhet hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, eller känd överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal (GI) blödning.

Patienter som fått symtom på astma, akut rinit, näspolyper, angioneurotiskt ödem, urtikaria eller annan typ av allergisk reaktion vid intag av acetylsalicylsyra eller icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive COX-2-hämmare.

Under tredje trimestern av graviditet samt vid amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
Svår leverfunktionsnedsättning (serumalbumin <25 g/l eller Child-Pugh-skala ≥ 10).

Inflammatorisk tarmsjukdom.

Kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).

Behandling av postoperativ smärta efter bypassoperation av kranskärl (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Dynastat har studerats vid tandkirurgi, ortopedisk kirurgi, gynekologisk kirurgi (främst hysterektomi) och by-pass-kirurgi på kranskärl. Erfarenheten från andra typer av operationer är begränsad, t ex gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se avsnitt 5.1).

Andra administreringssätt än iv eller im (t ex intraartikulärt, intratekalt) har inte studerats och ska inte användas.

Beroende på den ökade risken för biverkningar vid högre doser av parecoxib, andra COX-2-hämmare och NSAID, bör patienter kontrolleras efter dosökning. Om effekten inte ökar bör andra terapeutiska alternativ övervägas (se avsnitt 4.2). Den kliniska erfarenheten av behandling med Dynastat i mer än tre dagar är begränsad (se avsnitt 5.1).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på händelserna angivna nedan, ska lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med parecoxib bör övervägas.

Kardiovaskulära systemet
COX-2 hämmare har satts i samband med ökad risk för kardiovaskulära och trombotiska händelser vid långtidsanvändning. Den exakta risknivån vid en enkeldos har inte fastställts, inte heller exakt vilken behandlingslängd som kan ge en ökad risk.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med parecoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Vid tecken på försämring av specifika kliniska symtom hos sådana patienter, bör lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av parecoxib-behandling övervägas. Dynastat har inte studerats vid andra typer av kardiovaskulär revaskularisering än bypassoperation av kranskärl (CABG). I studier vid andra typer av kirurgiska ingrepp inkluderades endast patienter med funktionsklass I-III enligt American Society of Anaesthesiology (ASA).

Acetylsalicylsyra och andra NSAID
COX-2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära trombo-emboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocytaggregations-hämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med Dynastat och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Dynastat och andra icke-steroida antiinflammatoriska NSAID bör undvikas.

Dynastat kan dölja feber och andra tecken på inflammation (se avsnitt 5.1). I enstaka fall har försämring av mjukdelsinfektioner beskrivits i samband med användning av NSAID och i pre-kliniska studier med Dynastat (se avsnitt 5.3). Man bör vara uppmärksam på tecken till infektion i operationssåret för kirurgiska patienter som behandlas med Dynastat.

Gastrointestinala symtom
Övre gastrointestinala (GI) komplikationer (perforationer, ulcus eller blödningar [PUB]), vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med parecoxib. Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer av NSAID: äldre eller patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinal blödning i anamnesen eller patienter som samtidigt använder acetylsalicylsyra. NSAID-klassen förknippas även med ökade GI-komplikationer vid samtidig administrering av glukokortikoider, selektiva serotoninåterupptagshämmare, andra trombocytaggregationshämmande läkemedel, andra NSAID eller patienter som intar alkohol.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när parecoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser).

Hudreaktioner
Allvarliga hudreaktioner, inkluderande erythema multiforme, exfoliativ dermatit och Stevens-Johnsons syndrom (i vissa fall med fatal utgång) har i klinisk användning efter godkännande rapporterats hos patienter som behandlats med parecoxib. Dessutom har fatal toxisk epidermal nekrolys rapporterats i klinisk användning efter godkännande hos patienter som behandlats med valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) och kan inte uteslutas för parecoxib (se avsnitt 4.8). Vissa NSAID och selektiva COX-2-hämmare har satts i samband med ökad risk för generaliserade, bullösa, fixa läkemedelsutslag (GBFDE). DRESS-syndrom kan uppstå vid exponering för parecoxib baserat på andra allvarliga hudreaktioner som rapporterats vid exponering för celecoxib och valdecoxib. Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden.

Behandlande läkare bör vidta lämpliga åtgärder för att kontrollera patienter med avseende på eventuell debut av allvarliga hudreaktioner under behandlingen, t.ex genom extra läkarbesök. Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera uppkomna hudreaktioner till behandlande läkare.

Behandling med parecoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet. Det är känt att allvarliga hudreaktioner förekommer vid användning av olika läkemedel inkluderande NSAID och selektiva COX-2 hämmare. Den rapporterade frekvensen av allvarliga hudreaktioner tycks dock vara högre för valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) jämfört med andra selektiva COX-2-hämmare. Patienter som tidigare uppvisat sulfonamidallergi kan löpa större risk att drabbas av hudreaktioner (se avsnitt 4.3). Patienter utan tidigare sulfonamidallergi kan också riskera att drabbas av allvarliga hudreaktioner.

Överkänslighetsreaktioner
Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och angioödem) har rapporterats i klinisk användning efter godkännande av valdecoxib och parecoxib (se avsnitt 4.8). En del av dessa reaktioner har inträffat hos patienter som tidigare fått allergiska reaktioner mot sulfonamider (se avsnitt 4.3). Behandling med parecoxib bör avbrytas vid första tecken på överkänslighet.

Fall av svår hypotoni kort efter att parecoxib administrerats har rapporterats i klinisk användning efter godkännandet av parecoxib. Några av dessa fall har uppstått utan andra tecken på anafylaxi. Läkaren ska vara beredd på att behandla svår hypotoni.

Vätskeretention, ödem och njurar
I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem observerats hos vissa patienter som tar parecoxib. Därför bör parecoxib användas med försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion, existerande ödem, eller andra tillstånd som predisponerar för, eller förvärras av, vätskeretention inklusive de som behandlas med diuretika eller som löper risk för hypovolemi. Om det finns kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter bör lämpliga åtgärder, inklusive avbrytande av parecoxib, vidtas.

I klinisk användning efter godkännande har akut njursvikt rapporterats hos patienter som behandlas med parecoxib (se avsnitt 4.8). Eftersom prostaglandinsynteshämning kan medföra försämrad njurfunktion och vätskeretention, ska försiktighet iakttas när Dynastat ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) eller hypertoni, eller till patienter med nedsatt hjärt- eller leverfunktion eller andra tillstånd som är predisponerande för vätskeretention.

Försiktighet ska iakttas när behandling med Dynastat påbörjas hos patienter som är dehydrerade. I sådana fall är det lämpligt att först rehydrera patienterna och sedan starta behandlingen med Dynastat.

Hypertoni
Som med alla NSAID-preparat, kan parecoxib leda till uppkomst av ny hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. Parecoxib bör användas med försiktighet till patienter med hypertoni. Blodtrycket bör följas noga under behandling med parecoxib och under hela behandlingsperioden. Om blodtrycket stiger kraftigt, bör alternativ behandling övervägas.

Nedsatt leverfunktion
Dynastat ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-skala 7-9) (se avsnitt 4.2).

Användning av orala antikoagulantia
Samtidig användning av NSAID och orala antikoagulantia ökar risken för blödning. Orala antikoagulantia inkluderar antikoagulantia av typen warfarin/kumarin såväl som nya orala antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran och rivaroxaban) (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner
Behandling med antikoagulantia bör övervakas, särskilt under de första dagarna efter påbörjad behandling med Dynastat hos patienter som får warfarin eller andra antikoagulantia, eftersom dessa patienter löper en ökad risk för blödningskomplikationer. Patienter som tar orala antikoagulantia ska därför följas noga med avseende på protrombintid, INR, särskilt de första dagarna efter insättandet eller vid förändrad dosering av parecoxib (se avsnitt 4.4).

Dynastat påverkade inte den acetylsalicylsyra-medierad hämningen av trombocytaggregation eller blödningstider. Kliniska prövningar tyder på att Dynastat kan ges tillsammans med acetylsalicylsyra i låg dos (≤ 325 mg). Liksom för andra NSAID visar studier en ökad risk för gastrointestinala ulcus eller andra gastrointestinala komplikationer vid samtidig behandling med acetysalicylsyra i lågdos jämfört med behandling med enbart parecoxib (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av parecoxib och heparin påverkade inte farmakodynamiken för heparin (aktiverad partiell tromboplastintid) jämfört med enbart heparin.

Hämning av prostaglandiner genom användning av NSAID-preparat, inklusive COX-2-hämmare, kan minska effekten av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, betablockerare och diuretika. Denna interaktion bör beaktas hos patienter som får parecoxib och samtidigt behandlas med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, betablockerare och diuretika.

Hos patienter som är äldre, dehydrerade (inklusive de som behandlas med diuretika) eller har nedsatt njurfunktion kan administrering av NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare, tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen, vilket eventuellt kan omfatta akut njursvikt. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Man bör vara försiktig med samtidig administrering av dessa läkemedel. Patienter ska vara tillräckligt uppvätskade, och behovet av att övervaka njurfunktionen ska utvärderas i början av den samtidiga behandlingen samt med jämna mellanrum därefter.

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus tyder på ökad nefrotoxicitet av ciklosporin och takrolimus, på grund av effekten av NSAID på renala prostaglandiner. Njurfunktionen bör övervakas när parecoxib ges samtidigt som något av dessa läkemedel.

Dynastat kan ges tillsammans med opioidanalgetika. Dygnsbehovet av opioider (dosering vid behov) minskade signifikant vid samtidig administrering av parecoxib i kliniska studier.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för parecoxib (eller dess aktiva metabolit valdecoxib)
Parecoxib hydrolyseras snabbt till den aktiva metaboliten valdecoxib. Hos människa har studier visat att metabolismen av valdecoxib huvudsakligen medieras via isoenzymerna CYP 3A4 och 2C9.

Plasmaexponeringen (AUC och C_{max}) för valdecoxib var förhöjd (62 % respektive 19 %) när det gavs tillsammans med flukonazol (huvudsakligen en CYP 2C9-hämmare), vilket tyder på att dosen av parecoxib bör minskas hos patienter som behandlas med flukonazol.

Plasmaexponeringen (AUC och C_{max}) för valdecoxib var förhöjd (38 % respektive 24 %) när det gavs tillsammans med ketokonazol (CYP 3A4-hämmare), men dosjustering är i allmänhet inte nödvändig hos patienter som behandlas med ketokonazol.

Effekten av enzyminduktion har inte studerats. Metabolismen för valdecoxib kan öka vid samtidig administrering av enzyminducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin eller dexametason.

Effekt av parecoxib (eller dess aktiva metabolit valdecoxib) på farmakokinetiken för andra läkemedel
Behandling med valdecoxib (40 mg två gånger dagligen under 7 dagar) gav en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationer av dextrometorfan (CYP 2D6-substrat). Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig administrering av Dynastat och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP 2D6, och som har ett smalt terapeutiskt fönster (t ex flekainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaexponering av omeprazol (CYP 2C19-substrat) 40 mg en gång dagligen ökade med 46 % efter administrering av valdecoxib 40 mg två gånger dagligen under 7 dagar, medan plasmaexponeringen av valdecoxib inte påverkades. Dessa resultat tyder på att valdecoxib, trots att det inte metaboliseras via CYP 2C19, kan hämma detta isoenzym. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av Dynastat tillsammans med läkemedel som är kända CYP 2C19-substrat (t ex fenytoin, diazepam och imipramin).

Vid två farmakokinetiska interaktionsstudier på patienter med reumatoid artrit som fick en stabil veckodos metotrexat (5-20 mg/vecka som en oral eller intramuskulär engångsdos), hade oralt administrerat valdecoxib (10 mg två gånger dagligen eller 40 mg två gånger dagligen) liten eller ingen effekt på steady state-plasmakoncentrationen av metotrexat. Försiktighet bör iakttas vid administrering av metotrexat åtföljt av NSAID-preparat, eftersom administrering av NSAID kan leda till ökade plasmanivåer av metotrexat. Adekvat kontroll med avseende på metotrexat-relaterad toxicitet bör dock övervägas vid samtidig administrering av parecoxib och metotrexat.

Samtidig administrering av valdecoxib och litium gav signifikant minskning av serumclearance för litium (25 %) och renalt clearance (30 %) med 34 % högre serumexponering, jämfört med litium ensamt. Serumlitiumkoncentrationen bör övervakas noggrant när behandling med parecoxib påbörjas eller ändras hos patienter som behandlas med litium.

Samtidig administrering av valdecoxib och glibenklamid (CYP 3A4-substrat) påverkade varken farmakokinetiken (exponeringen) eller farmakodynamiken (blodglukos- och insulinnivåerna) för glibenklamid.

Injektionsanestetika
Samtidig administrering av parecoxib 40 mg intravenöst och propofol (CYP 2C9-substrat) eller midazolam (CYP 3A4-substrat) påverkade varken farmakokinetiken (metabolism och exponering) eller farmakodynamiken (effekter på EEG, psykomotoriska tester och uppvaknande efter sedering) för iv propofol eller iv midazolam. Vidare hade samtidig administrering av valdecoxib ingen kliniskt signifikant effekt på CYP 3A4-medierad metabolism i lever och tarm av oralt administrerat midazolam. Administrering av iv parecoxib 40 mg hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för vare sig iv fentanyl eller iv alfentanil (båda CYP 3A4-substrat).

Inhalationsanestetika
Inga formella interaktionsstudier har gjorts. I kirurgiska studier, där parecoxib gavs pre-operativt, sågs inga farmakodynamiska interaktioner hos patienter som fick parecoxib och inhalationsanestesi med lustgas och isofluran (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor eller användning under förlossning med parecoxib saknas. Dock kan hämningen av prostaglandinsyntesen ha en negativ inverkan på graviditeten. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall efter användning av prostaglandinsynteshämmare tidigt under graviditeten. Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare, däribland parecoxib, visat sig leda till ökat antal spontanaborter före och efter implantation, samt ökad embryonal-fetal dödlighet (se avsnitt 5.1 och 5.3). Från graviditetsvecka 20 och framåt kan användning av Dynastat leda till oligohydramnios som orsakas av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan uppstå strax efter behandlingsstart och är vanligen reversibelt vid utsättande. Dessutom har konstriktion av ductus arteriosus rapporterats efter behandling i andra trimestern, där de flesta fallen gick över när behandlingen upphörde. Under första och andra trimestern av graviditet ska Dynastat därför ges endast då det är absolut nödvändigt. Om Dynastat används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt. Antenatal övervakning med avseende på oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus ska övervägas efter exponering för Dynastat i flera dagar från graviditetsvecka 20 och framåt. Dynastat ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni),
- nedsatt njurfunktion (se ovan),

och modern och det nyfödda barnet kan i slutet av graviditeten exponeras för:

- möjlig förlängning av blödningstid, en aggregationshämmande effekt som kan uppstå även vid väldigt låga doser,
- hämning av livmodersammandragningar, vilket leder till fördröjd eller förlängd förlossning.

Dynastat är därför kontraindicerat under tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning
Vid administrering av en enstaka dos av parecoxib till ammande kvinnor efter kejsarsnitt överfördes en relativt liten mängd parecoxib och dess aktiva metabolit valdecoxib till bröstmjölken, och detta ledde till en låg relativ dos för spädbarnet (cirka 1 % av den viktjusterade dosen till modern). Dynastat ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet
Liksom för övriga läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandin-syntesen rekommenderas Dynastat inte till kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt 4.3, 5.1 och 5.3).

På grund av sin verkningsmekanism kan NSAID-preparat försena eller förhindra follikelbristning i äggstockarna, något som har associerats med reversibel infertilitet hos vissa kvinnor. Hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida, eller som genomgår infertilitetsutredning, bör utsättning av NSAID-preparat, inklusive Dynastat, övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som upplever yrsel, vertigo eller somnolens efter behandling med Dynastat bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Den vanligaste biverkningen för Dynastat är illamående. De allvarligaste biverkningarna är mindre vanliga till sällsynta och innefattar kardiovaskulära händelser såsom hjärtinfarkt och svår hypotoni samt överkänslighetsreaktioner såsom anafylaxi, angioödem och svåra hudreaktioner. Efter koronar bypasskirurgi har patienter som fått Dynastat en högre risk för biverkningar som: kardiovaskulära/tromboemboliska händelser (inklusive hjärtinfarkt, stroke/TIA, lungemboli och djup ventrombos; se avsnitt 4.3 och 5.1), djupa infektioner efter kirurgiska ingrepp och sternala sårläkningskomplikationer.

Tabell över biverkningar
Följande biverkningar rapporterades för patienter som fick parecoxib (N=5,402) i 28 placebokontrollerade kliniska studier. Rapporter från användning efter godkännandet har listats som ”Ingen känd frekvens”, eftersom respektive frekvens inte kan beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna presenteras med MedDRA terminologi inom varje frekvensområde och efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenser				
Mycket vanliga (≥1/10)	*Vanliga (≥1/100, <1/10)*	*Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)*	*Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)*	*Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer				
	Faryngit, alveolitis sicca (torr tandhåleinflammation)	Onormal serös sekretion från sternotomi, sårinfektion		
Blodet och lymfsystemet				
	Post-operativ anemi	Trombocytopeni		
Immunsystemet				
			Anafylaktoid reaktion	
Metabolism och nutrition				
	Hypokalemi	Anorexi, hyperglykemi		
Psykiska störningar				
	Agitation, sömnsvårigheter			
Centrala och perifera nervsystemet				
	Hypestesi, yrsel	Cerebrovaskulära störningar		
Öron och balansorgan				
		Öronvärk		

Biverkningsfrekvenser				
Mycket vanliga (≥1/10)	*Vanliga (≥1/100, <1/10)*	*Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)*	*Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)*	*Ingen känd frekvens*
Hjärtat				
		Hjärtinfarkt, bradykardi		Cirkulationskollaps, hjärtsvikt, takykardi
Blodkärl				
	Hypertoni, hypotoni	Hypertoni (förvärrad), ortostatisk hypotoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				
	Respiratorisk insufficiens	Lungemboli		Dyspné
Magtarmkanalen				
Illamående	Buksmärta, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalt sår, gastroesofagal reflux, muntorrhet, onormala gastrointestinala ljud	Pankreatit, esofagit, oralt ödem (perioral svullnad)	
Hud och subkutan vävnad				
	Pruritus, hyperhidros	Ekkymos, utslag, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Ryggsmärta	Artralgi		
Njurar och urinvägar				
	Oliguri		Akut njursvikt	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Perifert ödem	Asteni, smärta på injektionsstället, reaktion på injektionsstället		Överkänslighets-reaktioner inklusive anafylaxi och angioödem
Undersökningar				
	Förhöjt kreatinin i blodet	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt S-ASAT, förhöjt S-ALAT, förhöjt S-urea		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
		Post-operativa komplikationer (huden)		

Beskrivning av valda biverkningar

I klinisk användning efter godkännande toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med valdecoxib-användandning och kan inte uteslutas för parecoxib (se avsnitt 4.4). Dessutom har följande sällsynta, allvarliga biverkningar rapporterats i samband med användande av NSAID och kan inte uteslutas för Dynastat: bronkospasm och hepatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Rapporter om överdosering av parecoxib har associerats med biverkningar som även beskrivits vid rekommenderade doser av parecoxib.

Efter en akut överdos bör patienten behandlas med symtomatisk och stödjande terapi. Det finns inga specifika antidoter. Parecoxib är en prodrug till valdecoxib. Valdecoxib elimineras inte genom hemodialys. Diures eller alkalisering av urinen har sannolikt ingen verkan eftersom valdecoxib har hög proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, Coxiber, ATC-kod: M01AH04

Parecoxib är en prodrug till valdecoxib. Valdecoxib är en selektiv COX-2-hämmare inom det kliniska dosintervallet. Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är även involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktion och CNS-funktioner (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har påvisats i vävnad runt magsår hos människa men dess betydelse för utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX-1-hämmande NSAID och selektiva COX-2-hämmare kan vara av klinisk signifikans hos patienter med risk för tromboemboliska reaktioner. Selektiva COX-2-hämmare minskar bildning av systemiskt (och därmed möjligen endotelialt) prostacyklin utan att påverka trombocyt-tromboxan. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

Parecoxib har använts vid olika större och mindre kirurgiska ingrepp. Dynastat har visat effekt i studier vid tandkirurgi, gynekologisk kirurgi (hysterektomi), ortopedisk kirurgi (knä- eller höftledsplastik) och by-pass-kirurgi på kranskärl. Efter administrering av engångsdoser Dynastat 40 mg iv eller im, sågs märkbar analgetisk effekt efter 7-13 minuter, kliniskt betydelsefull analgesi visades efter 23-39 minuter och maximal effekt inom 2 timmar. Den analgetiska effekten av 40 mg dosen var jämförbar med ketorolak 60 mg im eller ketorolak 30 mg iv. Durationen av smärtlindringen efter en engångsdos var beroende av dosen samt typ och grad av smärta, och varierade mellan 6 timmar och mer än 12 timmar.

Användning av parecoxib i mer än 3 dagar
De flesta prövningarna har utformats för dosering av parecoxib i upp till 3 dagar. Data från 3 randomiserade, placebokontrollerade prövningar där protokollen medgav behandling med parecoxib i > 3 dagar har slagits samman och analyserats. I den sammanslagna analysen av 676 patienter fick 318 placebo och 358 fick parecoxib. Av de patienter som behandlades med parecoxib fick 317 patienter parecoxib i upp till 4 dagar och 32 patienter i upp till 5 dagar, medan endast 8 patienter behandlades i upp till 6 dagar och 1 patient i 7 dagar eller mer. Av de patienter som behandlades med placebo fick 270 patienter placebo i upp till 4 dagar och 43 patienter i upp till 5 dagar, medan endast 3 patienter behandlades i upp till 6 dagar och 2 patienter i 7 dagar eller mer. Båda grupperna hade liknande demografi. Den genomsnittliga (SD) behandlingsdurationen var 4,1 (0,4) dagar för parecoxib

och 4,2 (0,5) dagar för placebo , medan intervallet var 4-7 dagar för parecoxib och 4-9 dagar för placebo. Förekomsten av biverkningar hos patienter som fick parecoxib i 4-7 dagar (medianduration 4 dagar) var låg efter behandlingsdag 3 och liknande den för placebo.

Opioidsparande effekter
I en placebokontrollerad studie inom ortopedisk kirurgi/allmänkirurgi (n=1050), erhöll patienter Dynastat 40 mg iv som initial parenteral dos följt av 20 mg två gånger dagligen under ett minimum av 72 timmar, som tillägg till standardbehandling inkluderande kompletterande opioider efter patientbehov. Vid behandling med Dynastat minskade opioidanvändningen dag 2 och dag 3 med 7,2 mg respektive 2,8 mg (37 % respektive 28 %). Denna minskning i opioidanvändning följdes av en signifikant minskning av patientrapporterade opioidrelaterade symtom. En förbättrad smärtlindring jämfört med behandling med endast opioider kunde påvisas. Ytterligare studier inom andra kirurgiska specialiteter har visat liknande observationer. Det finns inga data som indikerar generellt minskat antal biverkningar vid användning av parecoxib jämfört med placebo vid samtidig användning av opioider.

Gastrointestinala studier
I korttidsstudier (7 dagar) med friska, yngre och äldre (≥ 65 år) individer som fått Dynastat, var incidensen av gastroduodenala sår eller erosioner som konstaterats med endoskopi högre (5-21 %) än för placebo (5-12 %), men statistiskt signifikant lägre än incidensen för NSAID (66-90 %).

Postoperativa säkerhetsstudier efter bypassoperation av kranskärl
I två placebo-kontrollerade säkerhetsstudier där patienter fick parecoxib i minst 3 dygn och därefter oral valdecoxib-behandling under en total behandlingstid på 10-14 dagar, granskades förutom rutinmässig biverkningsrapportering även vissa i förväg specificerade biverkningskategorier, som bedömdes av en oberoende expertgrupp. Alla patienter fick standard-analgesi under behandlingen.

Patienterna fick acetylsalicylsyra i lågdos före randomisering och under hela uppföljningstiden i de två bypassoperations-studierna.

I den första bypassoperations-studien, som var dubbelblind och placebo-kontrollerad, undersöktes patienter som behandlades med parecoxib 40 mg iv 2 gånger dagligen under minst 3 dygn följt av valdecoxib-behandling 40 mg 2 gånger dagligen (parecoxib/valdecoxib-gruppen, n=311) eller placebo/placebo (n=151) under totalt 14 dagar. Nio i förväg specificerade biverkningskategorier utvärderades (kardiovaskulär/tromboembolisk incident, perikardit, nydebuterad eller försämrad kronisk hjärtsvikt, njursvikt/nedsatt njurfunktion, komplikationer vid ulcus i övre magtarmkanalen, större blödning utanför magtarmkanalen, infektioner, icke-infektiösa lung-komplikationer samt död). Incidensen för kardiovaskulär/tromboembolisk incident (hjärtinfarkt, ischemi, CVA, djup ventrombos och lungemboli) var signifikant högre ($p<0,05$) i parecoxib/valdecoxib-gruppen jämfört med placebo/placebo-gruppen under perioden för iv-behandling (2,2 % respektive 0,0 %) samt under hela studieperioden (4,8 % respektive 1,3 %). Frekvensen av komplikationer vid operationssåret (främst sår efter sternotomi) var högre i parecoxib/valdecoxib-gruppen.

I den andra bypassoperations-studien utvärderades fyra i förväg specificerade biverkningskategorier (kardiovaskulär/tromboembolisk incident, nedsatt njurfunktion/njursvikt, ulcus/blödning i övre magtarmkanalen, komplikationer vid operationssåret). Patienter randomiserades inom 24 h efter bypassoperation till en av följande grupper: parecoxib 40 mg iv initialt, därefter 20 mg iv var 12:e timme under minst 3 dygn följt av valdecoxib peroralt (20 mg var 12:e timme) (n=544) under resterande tid av behandlingsperiodens 10 dagar; placebo iv följt av valdecoxib peroralt (n=544); eller placebo iv följt av placebo peroralt (n=548). En signifikant högre incidens ($p=0,033$) för kardiovaskulära/tromboemboliska biverkningar sågs i parecoxib/valdecoxib-gruppen (2,0 %) jämfört med placebo/placebo-gruppen (0,5 %). Placebo/valdecoxib-behandling var förenad med en högre incidens av kardiovaskulära/tromboemboliska incidenter jämfört med placebo-behandling, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Tre av de sex kardiovaskulära/tromboemboliska incidenterna i placebo/valdecoxib-gruppen inträffade under placebo-behandlingen. Dessa patienter fick inte valdecoxib. De i förväg specificerade biverkningar som hade högst incidens i alla tre behandlingsgrupper förekom inom kategorin komplikationer vid operationssåret, och inkluderade djupa infektioner efter kirurgiska ingrepp och påverkan på sårläkning efter sternotomi.

Det fanns inga signifikanta skillnader mellan aktiva behandlingar och placebo för någon av de andra i förväg specificerade biverkningskategorierna (nedsatt njurfunktion/njursvikt, komplikationer vid ulcus i övre magtarmkanalen, komplikationer vid operationssåret).

Säkerhetsstudier efter allmän kirurgi
I en stor (n=1050) studie på större operationer inom ortopedi/allmän kirurgi fick patienterna en initial dos av parecoxib 40 mg iv, därefter 20 mg iv var 12:e timme under minst 3 dygn följt av valdecoxib peroralt (20 mg var 12:e timme) (n=525) under resterande tid av behandlingsperiodens 10 dagar, eller placebo iv följt av placebo peroralt (n=525). Det fanns inga signifikanta skillnader i den totala säkerhetsprofilen, inkluderande de fyra i förväg specificerade biverkningskategorier som beskrivs ovan för den andra bypassoperations-studien, mellan parecoxib/valdecoxib och placebo-behandling för dessa patienter efter operation.

Trombocytstudier
I en serie små flerdosstudier med yngre och äldre friska individer visade Dynastat 20 mg eller 40 mg två gånger dagligen ingen effekt på trombocytaggregation eller blödningstid jämfört med placebo. Hos yngre personer som fick Dynastat 40 mg två gånger dagligen sågs ingen kliniskt signifikant effekt på acetylsalicylsyra-medierad hämning av trombocytfunktionen (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter iv eller im injektion omvandlas parecoxib snabbt till valdecoxib, den farmakologiskt aktiva formen, genom enzymatisk hydrolys i levern.

Absorption
Exponeringen av valdecoxib efter engångsdoser av Dynastat, mätt som både ytan under plasmakoncentration/tidkurvan (AUC) och maximal koncentration (C_{max}), är ungefär linjär inom det kliniska dosintervallet. Efter dosering två gånger dagligen är AUC och C_{max} linjära upp till 50 mg iv och 20 mg im. Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady state-plasmakoncentrationer av valdecoxib inom 4 dagar.

Efter engångsdoser av parecoxib 20 mg iv och im uppnåddes C_{max} för valdecoxib efter ca 30 minuter respektive ca 1 timme. Exponeringen av valdecoxib givet iv eller im var likvärdig beträffande AUC och C_{max}. Exponeringen av parecoxib var likvärdig efter iv och im administrering beträffande AUC. Medelvärdet av C_{max} för parecoxib efter im administrering var lägre jämfört med iv bolus, beroende på långsammare extravaskulär absorption efter im administrering. Dessa minskningar ansågs inte kliniskt betydelsefulla eftersom C_{max} för valdecoxib är jämförbart med administrering av parecoxib im och iv.

Distribution
Distributionsvolymen för valdecoxib efter iv administrering är ca 55 liter. Plasmaproteinbindningen är ca 98 % i koncentrationsområdet som uppnås med den högsta rekommenderade dosen, 80 mg/dygn. Valdecoxib, men inte parecoxib, fördelas i stor utsträckning in i erytrocyter.

Metabolism
Parecoxib metaboliseras snabbt och i stort sett fullständigt till valdecoxib och propionsyra *in vivo* med en plasmahalveringstid på ca 22 minuter. Valdecoxib elimineras genom omfattande metabolism i levern, via ett flertal vägar, däribland cytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP 3A4 och CYP 2C9, samt glukuronidering (ca 20 %) av sulfonamiddelen. En hydroxylerad metabolit av valdecoxib (via CYP-vägen) som är aktiv som COX-2-hämmare har identifierats i human plasma. Den svarar för ca 10 % av valdecoxibs koncentration. Beroende på den låga koncentrationen av denna metabolit antas den inte bidra med någon signifikant klinisk effekt efter administrering av terapeutiska doser av parecoxib.

Eliminering
Valdecoxib elimineras genom metabolism i levern och mindre än 5 % oförändrat valdecoxib återfinns i urin. Inget oförändrat parecoxib återfinns i urin, och endast spårmängder i faeces. Cirka 70 % av

dosen utsöndras i urinen som inaktiva metaboliter. Plasmaclearance (CL_p) för valdecoxib är ca 6 liter/timme. Halveringstiden i eliminationsfasen ($t_{1/2}$) för valdecoxib, efter iv eller im administrering av parecoxib, är ca 8 timmar.

Äldre
Dynastat har givits till fler än 335 äldre patienter (65-96 år) i farmakokinetiska och terapeutiska studier. Hos friska äldre personer minskade ”apparent oral clearance” för valdecoxib, vilket resulterade i ca 40 % högre plasmaexponering av valdecoxib jämfört med friska yngre personer. Efter justering för kroppsvikt var plasmaexponeringen av valdecoxib vid steady state 16 % högre hos äldre kvinnor jämfört med äldre män (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med varierande grad av njurfunktionsnedsättning som gavs 20 mg Dynastat iv distribuerades parecoxib snabbt från plasma. Eftersom renal eliminering av valdecoxib inte har betydelse för dess fördelning fann man inga förändringar av clearance för valdecoxib, inte ens hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller hos patienter som genomgick dialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Måttligt nedsatt leverfunktion resulterade inte i vare sig minskad hastighet av eller minskad omfattning av omvandlingen av parecoxib till valdecoxib. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 7-9) bör behandlingen inledas med halva den rekommenderade dosen av Dynastat, och maximal dygnsdos bör minskas till 40 mg, eftersom exponeringen av valdecoxib är mer än fördubblad (130 %) hos dessa patienter. Patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats och behandling med Dynastat rekommenderas därför inte för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, med dubbla dosen jämfört med maximal humanexponering, visade inte några särskilda risker för människa. I studier med upprepad dosering till hund och råtta var exponeringen av valdecoxib (den aktiva metaboliten av parecoxib) ungefär 80 % av den systemiska exponeringen hos äldre människor vid maximal rekommenderad dygnsdos, 80 mg. Högre doser förknippades med försämring av och fördröjd läkning av hudinfektioner, en effekt som antagligen hör samman med COX-2-hämning.

Vid studier av reproduktionseffekten på kanin sågs förluster efter implantation, resorption och sänkt kroppsvikt hos foster vid doser som inte var toxiska för moderdjuren. Parecoxib påverkade inte fertiliteten för han- eller honråtta.

Effekterna av parecoxib har inte utvärderats under senare delen av graviditeten eller under pre- och postnatalperioden.

Digivande råttor som fick en engångsdos parecoxib iv, visade koncentrationer av parecoxib, valdecoxib och en aktiv valdecoxib-metabolit i mjölken som var jämförbara med moderdjurens plasmakoncentrationer.

Den karcinogena potentialen av parecoxib har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver
Dinatriumvätefosfat
Fosforsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering).

Spädningsvätska
Natriumklorid
Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Dynastat och opioider bör inte administreras i samma spruta.

Användning av Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning eller Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning för beredning ger utfällning av parecoxib, och rekommenderas därför **inte**.

Användning av vatten för injektionsvätskor rekommenderas **inte** då den resulterande lösningen inte blir isoton.

Efter beredning
Dynastat ska inte injiceras i venösa infarter där infusion pågår med något annat läkemedel. Både före och efter injektion av Dynastat i venösa infarter måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning (se avsnitt 6.6).

Injektion av färdigberedd produkt i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp i avsnitt 6.6, rekommenderas inte då det kan orsaka fällning.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för ej färdigberedd produkt är 3 år.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats för färdigberedd lösning, vilken inte ska kylas eller frysas, i upp till 24 timmar vid 25 °C. Därför anses den maximala hållbarheten för färdigberedd produkt vara 24 timmar. På grund av den betydande risken för mikrobiologisk infektion med injicerbara produkter ska dock den färdigberedda lösningen användas omedelbart, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
Om dessa krav inte är uppfyllda är lagringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och inte förvaras längre tid än 12 timmar vid 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor med parecoxibnatrium
Injektionsflaska (5 ml) i ofärgat typ I glas med en butylgummipropp, försedd med en lila avrivbar polypropylenkapsyl över aluminiumförsegling.

Ampuller med spädningsvätska
2 ml ampull: ofärgat neutralt glas, typ I.

Dynastat tillhandahålls som sterila injektionsflaskor, förpackade tillsammans med 2 ml ampuller fyllda med 2 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (se nedan för olika förpackningsstorlekar och deras innehåll).

Förpackningsstorlekar
1 + 1: innehåller 1 injektionsflaska med pulver och 1 ampull med spädningsvätska.
3 + 3: innehåller 3 injektionsflaskor med pulver och 3 ampuller med spädningsvätska.
5 + 5: innehåller 5 injektionsflaskor med pulver och 5 ampuller med spädningsvätska.

Alla förpackningsstorlekar kommer inte att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dynastat måste beredas före användning. Dynastat innehåller inga konserveringsmedel. Beredning ska ske med aseptisk teknik.

Spädningsvätskor för beredning
Lös upp 40 mg Dynastat i 2 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

De **enda** andra spädningsvätskor som kan användas för beredning är:
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning

Beredningsanvisning
Använd aseptisk teknik för beredning av frystorkat parecoxib (som parecoxib).
Tag av den lila avrivbara kapsylen för att exponera mitten av gummiproppen på injektionsflaskan. Drag upp 2 ml av rekommenderad spädningsvätska i steril nål och spruta. För in nålen genom gummiproppens mittpunkt och spruta ner spädningsvätskan i injektionsflaskan. Lös pulvret fullständigt genom att försiktigt snurra injektionsflaskan. Inspektera färdigberedd produkt före användning. Hela mängden i injektionsflaskan ska användas för en enda injektion.

Efter beredning ska vätskan vara en klar lösning. F öre administrering ska Dynastat inspekteras visuellt med avseende på partikelförekomst och missfärgning. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad, grumlig eller om partiklar finns i lösningen. Dynastat ska administreras inom 24 h efter beredning (se avsnitt 6.3). I annat fall ska lösningen kasseras.

Den färdigberedda lösningen är isoton.

Blandbarhet med lösning i venös infart
Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat **endast** injiceras iv eller im, eller genom venösa infarter där infusion pågår med:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning;
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning; eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/006-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 24 januari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 40 mg injektionsflaskor

KARTONGTEXT – EU/1/02/209/005

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

parecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter beredning med 2 ml spädningsvätska, blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller alltså 40 mg parecoxib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dinatriumvätefosfat, fosforsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Intravenös eller intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Färdigberedd produkt ska användas omedelbart (upp till 24 timmar vid aseptisk beredning) och får ej frysas eller kylas.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning. Se bipacksedeln för mer information om förvaring.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynastat 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA: 40 mg

TEXT FÖR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – EU/1/02/209/005

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynastat 40 mg pulver till injektionsvätska

parecoxib
IV/IM

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

KARTONGTEXT – EU/1/02/209/006

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

parecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter beredning med 2 ml spädningsvätska, blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller alltså 40 mg parecoxib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dinatriumvätefosfat, fosforsyra och natriumhydroxid.

En ampull med 2 ml spädningsvätska innehåller natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska och 1 ampull med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Intravenös eller intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Färdigberedd produkt ska användas omedelbart (upp till 24 timmar vid aseptisk beredning) och får ej frysas eller kylas.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning.
Se bipacksedeln för mer information om förvaring.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynastat 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG: 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

KARTONGTEXT – EU/1/02/209/007

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

parecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter beredning med 2 ml spädningsvätska, blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller alltså 40 mg parecoxib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dinatriumvätefosfat, fosforsyra och natriumhydroxid.

En ampull med 2 ml spädningsvätska innehåller natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

3 injektionsflaskor och 3 ampuller med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Intravenös eller intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Färdigberedd produkt ska användas omedelbart (upp till 24 timmar vid aseptisk beredning) och får ej frysas eller kylas.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning.
Se bipacksedeln för mer information om förvaring.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynastat 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERKARTONG: 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

KARTONGTEXT – EU/1/02/209/008

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynastat 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

parecoxib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, som 42,36 mg parecoxibnatrium. Efter beredning med 2 ml spädningsvätska, blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller alltså 40 mg parecoxib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även dinatriumvätefosfat, fosforsyra och natriumhydroxid.

En ampull med 2 ml spädningsvätska innehåller natriumklorid, saltsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

5 injektionsflaskor och 5 ampuller med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Intravenös eller intramuskulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Färdigberedd produkt ska användas omedelbart (upp till 24 timmar vid aseptisk beredning) och får ej frysas eller kylas.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning.
Se bipacksedeln för mer information om förvaring.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/209/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynastat 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA: 40 mg

TEXT FÖR ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 och EU/1/02/209/008

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynastat 40 mg pulver till injektionsvätska

parecoxib
IV/IM

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ AMPULL: 2 ml

TEXT FÖR ETIKETT PÅ AMPULL – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 och EU/1/02/209/008

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädningsvätska till Dynastat 40 mg

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Dynastat 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning
parecoxib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dynastat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Dynastat
3. Hur du använder Dynastat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dynastat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dynastat är och vad det används för

Dynastat innehåller det aktiva ämnet parecoxib.

Dynastat används för korttidsbehandling av smärta hos vuxna efter en operation.
Dynastat tillhör en grupp läkemedel som kallas COX-2-hämmare (förkortning av *cyklooxygenas-2-hämmare*). Smärta och svullnad orsakas ibland av ämnen i kroppen som kallas *prostaglandiner*. Dynastat verkar genom att minska mängden av dessa prostaglandiner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Dynastat

Använd inte Dynastat
- om du är allergisk mot parecoxib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion (särskilt en allvarlig hudreaktion) mot något läkemedel
- om du har fått en allergisk reaktion av en grupp läkemedel som kallas sulfonamider (t ex vissa antibiotika som används för att behandla infektioner)
- om du för närvarande har magsår, tarmsår eller blödning i mage eller tarm
- om du har fått en allergisk reaktion av acetylsalicylsyra (aspirin) eller av andra s k NSAID läkemedel (t ex ibuprofen) eller av COX-2-hämmare. Dessa reaktioner kan innefatta väsande andning (bronkialspasm), svår nästäppa, hudklåda, utslag eller svullnad av ansikte, läppar eller tunga, andra allergiska reaktioner eller näspolyper efter användning av dessa läkemedel
- om du är gravid och har passerat 6:e månaden
- om du ammar
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tarmarna (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom)
- om du har hjärtsvikt
- om du ska genomgå en hjärtoperation eller operation av artärer (blodkärl), inklusive kranskärlsoperation
- om du har en diagnostiserad hjärtsjukdom och/eller sjukdom i hjärnans blodkärl, t ex hjärtinfarkt, stroke (slaganfall) inklusive TIA (mini-stroke), förträngning i blodkärl till hjärtat eller hjärnan, eller har opererats för att rensa eller leda förbi förträngningen i dessa blodkärl

- om du har eller har haft problem med blodcirkulationen (perifer kärlsjukdom).

Om något av detta gäller dig, ska du inte behandlas med Dynastat. **Meddela din läkare eller sjuksköterska omedelbart.**

Varningar och försiktighet

Använd inte Dynastat om du för närvarande har magsår, tarmsår eller blödning i magtarmkanalen

Använd inte Dynastat om du har en allvarlig leversjukdom.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Dynastat:

- om du tidigare har haft sår, blödning eller hål (perforation) i magtarmkanalen
- om du har fått en hudreaktion (t.ex. utslag, nässelutslag, förhöjningar, blåsor, röda ränder) av något läkemedel
- om du använder acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra s k NSAID läkemedel (t ex ibuprofen)
- om du röker eller dricker alkohol
- om du har diabetes
- om du har kärlkramp, blodproppar, högt blodtryck eller höga kolesterolvärden
- om du använder läkemedel som minskar blodplättarnas förmåga att klumpa ihop sig
- om du har vätskeansamling i kroppen (ödem)
- om du har lever- eller njursjukdom
- om du är uttorkad – t ex om du har haft diarré eller kräkts eller inte kunnat dricka vätska
- om du har en infektion, eftersom Dynastat kan dölja feber (som är ett tecken på infektion)
- om du använder ”blodförtunnande” läkemedel som minskar blodets koagulationsförmåga (t ex warfarin/warfarinliknande antikoagulantia eller nya orala antikoagulantia, t ex apixaban, dabigatran och rivaroxaban)
- om du använder läkemedel kallade kortikosteroider (t ex prednison)
- om du använder en klass läkemedel som kallas selektiva serotoninåterupptagshämmare (t ex sertalin) för att behandla depression

Dynastat kan leda till ett ökat blodtryck eller försämring av redan konstaterat högt blodtryck vilket kan leda till en ökning av biverkningar i samband med hjärtproblem. Din läkare kan vilja kontrollera ditt blodtryck under behandling med Dynastat.

Potentiellt livshotande hudutslag kan uppstå vid användning av Dynastat och behandlingen ska avbrytas vid första uppkomst av hudutslag, blåsbildning eller flagnande hud, slemhinnelesioner eller något tecken på överkänslighet. Om du får utslag eller andra tecken eller symtom på huden eller på slemhinna (till exempel på insidan av kinden eller läpparna) ska du omedelbart rådfråga läkare och tala om att du tar det här läkemedlet.

Barn och ungdomar
Barn och ungdomar under 18 års ålder ska inte ges Dynastat.

Andra läkemedel och Dynastat
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Läkemedel kan ibland påverka varandras effekt. Din läkare behöver kanske minska dosen av Dynastat eller andra läkemedel, eller du bör kanske ta ett annat läkemedel. Det är särskilt viktigt att berätta om du använder:

- Acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra antiinflammatoriska läkemedel
- Flukonazol – används mot svampinfektioner
- ACE-hämmare, angiotensin-II-hämmare, betablockerare och diuretika – används mot högt blodtryck och hjärtbesvär
- Ciklosporin eller takrolimus – används efter transplantationer

- Warfarin – eller andra warfarinliknande blodförtunnande läkemedel, inklusive nyare läkemedel som apixaban, dabigatran och rivaroxaban
- Litium – används för att behandla depression
- Rifampicin – används mot bakterieinfektioner
- Antiarytmika – används för att behandla oregelbunden hjärtrytm
- Fenytoin eller karbamazepin – används mot epilepsi
- Metotrexat – används mot reumatism och cancer
- Diazepam – används som lugnande och mot ångest
- Omeprazol – används för behandling av magsår

Graviditet, amning och fertilitet

- Dynastat får inte användas under de 3 sista graviditetsmånaderna eftersom det kan skada ditt ofödda barn eller orsaka problem vid förlossningen. Det kan ge ditt ofödda barn njur- och hjärtproblem. Det kan påverka ditt och ditt barns benägenhet att blöda och göra att förlossningen fördröjs eller tar längre tid än förväntat. Dynastat ska inte användas under de 6 första månaderna av graviditeten såvida det inte är absolut nödvändigt och rekommenderas av din läkare. Om du behöver behandling under denna period eller medan du försöker bli gravid ska lägsta möjliga dos användas under kortast möjliga tid. Om Dynastat används längre än några dagar från graviditetsvecka 20 och framåt kan det leda till att ditt ofödda barn får njurproblem, vilket kan leda till för lite fostervatten runt barnet (oligohydramnios) eller sammandragning av ett blodkärl (ductus arteriosus) i barnets hjärta. Om du behöver behandling under en längre tid än några dagar kan din läkare rekommendera ytterligare övervakning.
- **Om du ammar** ska du inte ges Dynastat, eftersom en liten mängd Dynastat kommer att överföras till bröstmjölken.
- NSAID-läkemedel, däribland Dynastat, kan göra det svårare att bli gravid. Tala om för läkaren om du försöker bli gravid eller om du har svårt att bli gravid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du känner dig yr eller trött efter injektionen ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig bättre igen.

Dynastat innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Dynastat

Dynastat ges av en läkare eller sjuksköterska, som löser upp pulvret innan du får injektionen. Lösningen injiceras i en ven eller en muskel. Injektionen kan ges snabbt och direkt in i en ven eller in i en existerande intravenös port (ett tunt rör som går in i en ven), eller så kan den ges långsamt och djupt in i en muskel. Du kommer bara att behandlas med Dynastat under kortare tid, och bara som smärtlindring.

Vanlig dos att börja med är 40 mg.
Du kan få ytterligare en dos, 20 mg eller 40 mg, 6 till 12 timmar efter den första.

Du får inte mer än 80 mg under ett dygn.

Vissa personer kan få lägre dos:

- Personer med leverproblem
- Personer med allvarliga njurproblem

- Patienter över 65 år som väger mindre än 50 kg
- Personer som använder flukonazol.

Om Dynastat används tillsammans med kraftigt smärtlindrande läkemedel såsom morfin (såkallade opioida smärtlindrande medel) ska dosen av Dynastat vara samma som beskrivs ovan.

Om du ges för stor mängd av Dynastat kan du uppleva biverkningar som har blivit rapporterade vid rekommenderade doser.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Dynastat och tala genast om för din läkare:
- om du får utslag eller sårbildning någonstans på kroppen (t ex på huden, i mun, ögon, ansikte, på läppar eller tunga) eller om du får några andra tecken på en allergisk reaktion, som hudutslag, svullnad av ansikte, läppar eller tunga som kan orsaka väsljud, andningsproblem eller problem att svälja (eventuellt med dödsfall som följd) – detta inträffar **sällan**
- om din hud svullnar, får blåsbildning eller fjällar – det är inte känt hur ofta detta inträffar
- hudreaktioner kan uppkomma när som helst men inträffar oftast under den första behandlingsmånaden. Frekvensen av dessa reaktioner tycks vara högre för valdecoxib, ett läkemedel besläktat med parecoxib, jämfört med andra COX-2-hämmare
- om du får gulsot (din hud eller dina ögonvitor ser gulaktiga ut)
- om du får några tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodfläckad avföring eller kräkning med blod i

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Illamående (sjukdomskänsla)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Förändring av ditt blodtryck (upp eller ner)
- Du kan få ryggsmärta
- Anklar, ben och fötter kan svullna (vätskeansamling)
- Du kan få domningar – förlora känseln i huden för smärta och beröring
- Du kan få kräkningar, magvärk, sämre matsmältning, förstoppning, väderspänning och gaser
- Prover kan visa på onormala njurfunktionsvärden
- Du kan känna oro och få svårt att sova
- Yrsel
- Det finns risk för blodbrist – förändrat antal röda blodkroppar efter operation, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet
- Du kan få ont i halsen eller svårt att andas (andnöd)
- Du kan få klåda
- Urinmängden kan bli mindre än vanligt
- Inflammation och smärta efter tandutdragning
- Ökad svettning
- Låga nivåer av kalium i blodet

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- Hjärtattack
- Det finns en risk för hjärt-kärlsjukdom, t ex stroke eller övergående ischemisk attack (minskat blodflöde till hjärnan, som går över)/mini-stroke eller kärlkramp eller förträngning i blodkärlen till hjärta eller hjärna
- Blodproppar i lungorna
- Förhöjning av redan högt blodtryck
- Magsår, kroniska uppstötningar av magsyra
- Långsammare hjärtrytm
- Lågt blodtryck när du står upp
- Blodprover kan visa på onormala leverfunktionsvärden
- Du kan lättare få blåmärken på grund av lågt antal blodplättar
- Operationssår kan bli infekterade, onormal utsöndring från operationssår
- Missfärgad hud eller blåmärken
- Komplikationer vid hudläkningen efter operation
- Höga blodsockernivåer
- Värk på injektionsstället eller reaktion på injektionsstället
- Utslag eller förvärrade kliande utslag (nässelfeber)
- Anorexi (förlorad aptit)
- Ledvärk
- Höga enzymnivåer i blodet vid blodprov, vilket tyder på skada eller stress i hjärta, hjärna eller muskelvävnad
- Muntorrhet
- Muskelsvaghet
- Öronvärk
- Ovanliga ljud från buken

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare

- Akut njursvikt
- Hepatit (inflammation i levern)
- Inflammation i matstrupen (esofagus)
- Inflammation i bukspottkörteln (kan orsaka magvärk)

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare

- Kollaps pga. mycket lågt blodtryck
- Hjärtsvikt
- Njursvikt
- Hjärtklappning eller oregelbundna hjärtslag
- Andfåddhet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dynastat ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar innan beredning.

Det är rekommenderat att använda Dynastat så snart som möjligt efter att pulvret blandats med spädningsvätskan, men det kan lagras om instruktionerna i slutet av bipacksedeln följs strikt. Injektionslösningen ska vara en klar, fäglös vätska. **Om det finns partiklar** i injektionslösningen eller om pulvret eller lösningen är missfärgad ska lösningen inte användas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är parecoxib (som parecoxibnatrium). Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, i form av 42,36 mg parecoxibnatrium. Vid beredning med 2 ml spädningsvätska blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. Vid beredning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0.9 %) innehåller Dynastat ca 0.44 mEq natrium per injektionsflaska.

- Övriga innehållsämnen är:

  Dinatriumvätefosfat
  Fosforsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dynastat tillhandahålls som vitt till benvitt pulver.
Pulvret är förpackat i injektionsflaska (5 ml) i ofärgat glas med en propp, försedd med en lila avrivbar kapsyl över aluminiumförsegling.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgien.
Tillverkare: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering. Den rekommenderade dosen är 40 mg givet intravenöst (iv) eller intramuskulärt (im), vid behov följt av 20 mg eller 40 mg var 6:e till var 12:e timme, högst 80 mg/dygn. Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt, direkt i venen eller i en befintlig venös infart. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln.

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av behandling med Dynastat i mer än tre dagar.

Eftersom den kardiovaskulära risken med selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvs och lägsta effektiva dygnsdos användas.

Fall av svår hypotoni kort efter att parecoxib administrerats har rapporterats i klinisk användning efter godkännandet av parecoxib. Några av dessa fall har uppstått utan andra tecken på anafylaxi. Läkaren ska vara beredd på att behandla svår hypotoni.

Administreras genom intramuskulär (im) eller intravenös (iv) injektion. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln. Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt och direkt i en ven eller i en befintlig venös infart.

Andra administreringssätt än iv eller im
Andra administreringssätt än iv eller im (t ex intraartikulärt, intratekalt) har inte studerats och ska inte användas.

Spädningsvätskor för beredning
Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel. Det får endast beredas med en av följande:
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning; eller
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning

Följande lösningar **kan inte** användas för beredning;
- Användning av Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning eller Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning för beredning ger utfällning av parecoxib, och rekommenderas därför **inte**.
- Användning av sterilt vatten för injektionsvätskor rekommenderas **inte** för beredning då den resulterande lösningen inte blir isoton.

Beredningsanvisning
Använd aseptisk teknik för beredning av frystorkat parecoxib (som parecoxibnatrium).
40 mg injektionsflaska: Tag av den lila avrivbara kapsylen för att exponera mitten av gummiproppen på injektionsflaskan. Drag upp 2 ml av rekommenderad spädningsvätska i steril nål och spruta. För in nålen genom gummiproppens mittpunkt och spruta ner spädningsvätskan i injektionsflaskan.

Lös pulvret fullständigt genom att försiktigt snurra injektionsflaskan. Inspektera färdigberedd produkt före användning.

Lösningen ska inte användas om den är missfärgad, grumlig eller om partiklar syns i lösningen.

Hela mängden i injektionsflaskan ska användas för en enda injektion. Om en lägre dos än 40 mg behövs ska överskottet av läkemedlet kasseras.

Blandbarhet i venösa infarter
När Dynastat kombineras i lösning med andra läkemedel kan utfällning ske och därför får Dynastat inte blandas med något annat läkemedel, vare sig under beredning eller vid injektion. Hos de patienter där samma venösa infart ska användas för injektion av ett annat läkemedel måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning, både före och efter injektion av Dynastat.

Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat endast injiceras iv eller im, eller i venösa infarter där infusion pågår med följande:
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning; eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning

Det är inte rekommenderat att injicera färdigberedd produkt i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp här, då det kan orsaka fällning.

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk och får inte förvaras i kyl eller frys.
Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdigberedd lösning har visats i upp till 24 timmar vid 25 °C. Därför anses den maximala hållbarheten för färdigberedd produkt vara 24 timmar. På grund av den betydande risken för mikrobiologisk infektion med injicerbara produkter ska dock den färdigberedda lösningen användas omedelbart, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
Om dessa krav inte är uppfyllda är lagringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte förvaras längre tid än 12 timmar vid 25 °C.

Bipacksedel: Information till användaren

Dynastat 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
parecoxib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dynastat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Dynastat
3. Hur du använder Dynastat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dynastat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dynastat är och vad det används för

Dynastat innehåller det aktiva ämnet parecoxib.

Dynastat används för korttidsbehandling av smärta hos vuxna efter en operation.
Dynastat tillhör en grupp läkemedel som kallas COX-2-hämmare (förkortning av *cyklooxygenas-2-hämmare*). Smärta och svullnad orsakas ibland av ämnen i kroppen som kallas *prostaglandiner*. Dynastat verkar genom att minska mängden av dessa prostaglandiner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Dynastat

Använd inte Dynastat
- om du är allergisk mot parecoxib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har fått en allvarlig allergisk reaktion (särskilt en allvarlig hudreaktion) mot något läkemedel
- om du har fått en allergisk reaktion av en grupp läkemedel som kallas sulfonamider (t ex vissa antibiotika som används för att behandla infektioner)
- om du för närvarande har magsår, tarmsår eller blödning i mage eller tarm
- om du har fått en allergisk reaktion av acetylsalicylsyra (aspirin) eller av andra s k NSAID läkemedel (t ex ibuprofen) eller av COX-2-hämmare. Dessa reaktioner kan innefatta väsande andning (bronkialspasm), svår nästäppa, hudklåda, utslag eller svullnad av ansikte, läppar eller tunga, andra allergiska reaktioner eller näspolyper efter användning av dessa läkemedel
- om du är gravid och har passerat 6:e månaden
- om du ammar
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har en inflammatorisk sjukdom i tarmarna (ulcerös kolit eller Crohns sjukdom)
- om du har hjärtsvikt
- om du ska genomgå en hjärtoperation eller operation av artärer (blodkärl), inklusive kranskärlsoperation
- om du har en diagnostiserad hjärtsjukdom och/eller sjukdom i hjärnans blodkärl, t ex hjärtinfarkt, stroke (slaganfall) inklusive TIA (mini-stroke), förträngning i blodkärl till hjärtat eller hjärnan, eller har opererats för att rensa eller leda förbi förträngningen i dessa blodkärl
- om du har eller har haft problem med blodcirkulationen (perifer kärlsjukdom).

Om något av detta gäller dig, ska du inte behandlas med Dynastat. **Meddela din läkare eller sjuksköterska omedelbart.**

Varningar och försiktighet

Använd inte Dynastat om du för närvarande har magsår, tarmsår eller blödning i magtarmkanalen

Använd inte Dynastat om du har allvarlig leversjukdom.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Dynastat:

- om du tidigare har haft sår, blödning eller hål (perforation) i magtarmkanalen
- om du har fått en hudreaktion (t.ex. utslag, nässelutslag, förhöjningar, blåsor, röda ränder) av något läkemedel
- om du använder acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra s k NSAID läkemedel (t ex ibuprofen)
- om du röker eller dricker alkohol
- om du har diabetes
- om du har kärlkramp, blodproppar, högt blodtryck eller höga kolesterolvärden
- om du använder läkemedel som minskar blodplättarnas förmåga att klumpa ihop sig
- om du har vätskeansamling i kroppen (ödem)
- om du har lever- eller njursjukdom
- om du är uttorkad – t ex om du har haft diarré eller kräkts eller inte kunnat dricka vätska
- om du har en infektion, eftersom Dynastat kan dölja feber (som är ett tecken på infektion)
- om du använder ”blodförtunnande” läkemedel som minskar blodets koagulationsförmåga (t ex warfarin/warfarinliknande antikoagulantia eller nya orala antikoagulantia, t ex apixaban, dabigatran och rivaroxaban)
- om du använder läkemedel kallade kortikosteroider (t ex prednison)
- om du använder en klass läkemedel som kallas selektiva serotoninåterupptagshämmare (t ex sertralin) för att behandla depression

Dynastat kan leda till ett ökat blodtryck eller försämring av redan konstaterat högt blodtryck vilket kan leda till en ökning av biverkningar i samband med hjärtproblem. Din läkare kan vilja kontrollera ditt blodtryck under behandling med Dynastat.

Potentiellt livshotande hudutslag kan uppstå vid användning av Dynastat och behandlingen ska avbrytas vid första uppkomst av hudutslag, blåsbildning eller flagnande hud, slemhinnelesioner eller något tecken på överkänslighet. Om du får utslag eller andra tecken eller symtom på huden eller på slemhinna (till exempel på insidan av kinden eller läpparna) ska du omedelbart rådfråga läkare och tala om att du tar det här läkemedlet.

Barn och ungdomar
Barn och ungdomar under 18 års ålder ska inte ges Dynastat.

Andra läkemedel och Dynastat
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Läkemedel kan ibland påverka varandras effekt. Din läkare behöver kanske minska dosen av Dynastat eller andra läkemedel, eller du bör kanske ta ett annat läkemedel. Det är särskilt viktigt att berätta om du använder:

- Acetylsalicylsyra (aspirin) eller andra antiinflammatoriska läkemedel
- Flukonazol – används mot svampinfektioner
- ACE-hämmare, angiotensin-II-hämmare, betablockerare och diuretika – används mot högt blodtryck och hjärtbesvär
- Ciklosporin eller takrolimus – används efter transplantationer

- Warfarin – eller andra warfarinliknande blodförtunnande läkemedel, inklusive nyare läkemedel som apixaban, dabigatran och rivaroxaban
- Litium – används för att behandla depression
- Rifampicin – används mot bakterieinfektioner
- Antiarytmika – används för att behandla oregelbunden hjärtrytm
- Fenytoin eller karbamazepin – används mot epilepsi
- Metotrexat – används mot reumatism och cancer
- Diazepam – används som lugnande och mot ångest
- Omeprazol – används för behandling av magsår

Graviditet, amning och fertilitet
- Dynastat får inte användas under de 3 sista graviditetsmånaderna eftersom det kan skada ditt ofödda barn eller orsaka problem vid förlossningen. Det kan ge ditt ofödda barn njur- och hjärtproblem. Det kan påverka ditt och ditt barns benägenhet att blöda och göra att förlossningen fördröjs eller tar längre tid än förväntat. Dynastat ska inte användas under de 6 första månaderna av graviditeten såvida det inte är absolut nödvändigt och rekommenderas av din läkare. Om du behöver behandling under denna period eller medan du försöker bli gravid ska lägsta möjliga dos användas under kortast möjliga tid. Om Dynastat används längre än några dagar från graviditetsvecka 20 och framåt kan det leda till att ditt ofödda barn får njurproblem, vilket kan leda till för lite fostervatten runt barnet (oligohydramnios) eller sammandragning av ett blodkärl (ductus arteriosus) i barnets hjärta. Om du behöver behandling under en längre tid än några dagar kan din läkare rekommendera ytterligare övervakning.
- **Om du ammar** ska du inte ges Dynastat, eftersom en liten mängd Dynastat kommer att överföras till bröstmjölken.
- NSAID-läkemedel, däribland Dynastat, kan göra det svårare att bli gravid. Tala om för läkaren om du försöker bli gravid eller om du har svårt att bli gravid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du känner dig yr eller trött efter injektionen ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän du känner dig bättre igen.

Dynastat innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Dynastat

Dynastat ges av en läkare eller sjuksköterska, som löser upp pulvret innan du får injektionen. Lösningen injiceras i en ven eller en muskel. Injektionen kan ges snabbt och direkt in i en ven eller in i en existerande intravenös port (ett tunt rör som går in i en ven), eller så kan den ges långsamt och djupt in i en muskel. Du kommer bara att behandlas med Dynastat under kortare tid, och bara som smärtlindring.

Vanlig dos att börja med är 40 mg.
Du kan få ytterligare en dos, 20 mg eller 40 mg, 6 till 12 timmar efter den första.

Du får inte mer än 80 mg under ett dygn.

Vissa personer kan få lägre dos:
- Personer med leverproblem
- Personer med allvarliga njurproblem
- Patienter över 65 år som väger mindre än 50 kg

- Personer som använder flukonazol.

Om Dynastat används tillsammans med kraftigt smärtlindrande läkemedel (såkallade opioida smärtlindrande medel) såsom morfin ska dosen av Dynastat vara samma som beskrivs ovan.

Om du ges för stor mängd av Dynastat kan du uppleva biverkningar som har blivit rapporterade vid rekommenderade doser.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Dynastat och tala genast om för din läkare:
- om du får utslag eller sårbildning någonstans på kroppen (t ex på huden, i mun, ögon, ansikte, på läppar eller tunga) eller om du får några andra tecken på en allergisk reaktion, som hudutslag, svullnad av ansikte, läppar eller tunga som kan orsaka väsljud, andningsproblem eller problem att svälja (eventuellt med dödsfall som följd) – detta inträffar **sällan**
- om din hud svullnar, får blåsbildning eller fjällar – det är inte känt hur ofta detta inträffar
- hudreaktioner kan uppkomma när som helst men inträffar oftast under den första behandlingsmånaden. Frekvensen av dessa reaktioner tycks vara högre för valdecoxib, ett läkemedel besläktat med parecoxib, jämfört med andra COX-2-hämmare
- om du får gulsot (din hud eller dina ögonvitor ser gulaktiga ut)
- om du får några tecken på blödning i magsäcken eller tarmen, till exempel svart eller blodfläckad avföring eller kräkning med blod i

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- Illamående (sjukdomskänsla)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- Förändring av ditt blodtryck (upp eller ner)
- Du kan få ryggsmärta
- Anklar, ben och fötter kan svullna (vätskeansamling)
- Du kan få domningar – förlora känseln i huden för smärta och beröring
- Du kan få kräkningar, magvärk, sämre matsmältning, förstoppning, väderspänning och gaser
- Prover kan visa på onormala njurfunktionsvärden
- Du kan känna oro och få svårt att sova
- Yrsel
- Det finns risk för blodbrist – förändrat antal röda blodkroppar efter operation, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet
- Du kan få ont i halsen eller svårt att andas (andnöd)
- Du kan få klåda
- Urinmängden kan bli mindre än vanligt
- Inflammation och smärta efter tandutdragning
- Ökad svettning
- Låga nivåer av kalium i blodet

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- Hjärtattack
- Det finns en risk för hjärt-kärlsjukdom, t ex stroke eller övergående ischemisk attack (minskat blodflöde till hjärnan, som går över)/mini-stroke eller kärlkramp eller förträngning i blodkärlen till hjärta eller hjärna
- Blodproppar i lungorna

- Förhöjning av redan högt blodtryck
- Magsår, kroniska uppstötningar av magsyra
- Långsammare hjärtrytm
- Lågt blodtryck när du står upp
- Blodprover kan visa på onormala leverfunktionsvärden
- Du kan lättare få blåmärken på grund av lågt antal blodplättar
- Operationssår kan bli infekterade, onormal utsöndring från operationssår
- Missfärgad hud eller blåmärken
- Komplikationer vid hudläkningen efter operation
- Höga blodsockernivåer
- Värk på injektionsstället eller reaktion på injektionsstället
- Utslag eller förvärrade kliande utslag (nässelfeber)
- Anorexi (förlorad aptit)
- Ledvärk
- Höga enzymnivåer i blodet vid blodprov, vilket tyder på skada eller stress i hjärta, hjärna eller muskelvävnad
- Muntorrhet
- Muskelsvaghet
- Öronvärk
- Ovanliga ljud från buken

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
- Akut njursvikt
- Hepatit (inflammation i levern)
- Inflammation i matstrupen (esofagus)
- Inflammation i bukspottkörteln (kan orsaka magvärk)

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare
- Kollaps pga. mycket lågt blodtryck
- Hjärtsvikt
- Njursvikt
- Hjärtklappning eller oregelbundna hjärtslag
- Andfåddhet

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dynastat ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar innan beredning.

Det är rekommenderat att använda Dynastat så snart som möjligt efter att pulvret blandats med spädningsvätskan, men det kan lagras om instruktionerna i slutet av bipacksedeln följs strikt. Injektionslösningen ska vara en klar, färglös vätska. **Om det finns partiklar** i injektionslösningen eller om pulvret eller lösningen är missfärgad ska lösningen inte användas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är parecoxib (som parecoxibnatrium). Varje injektionsflaska innehåller 40 mg parecoxib, i form av 42,36 mg parecoxibnatrium. Vid beredning med 2 ml spädningsvätska blir koncentrationen parecoxib 20 mg/ml. Vid beredning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0.9 %) innehåller Dynastat ca 0.44 mEq natrium per injektionsflaska.

- Övriga innehållsämnen är:

  Pulver
  Dinatriumvätefosfat
  Fosforsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering).

  Spädningsvätska
  Natriumklorid
  Saltsyra eller natriumhydroxid (för pH-justering)
  Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Dynastat tillhandahålls som vitt till benvitt pulver.
Pulvret är förpackat i injektionsflaska (5 ml) i ofärgat glas med en propp, försedd med en lila avrivbar kapsyl över aluminiumförsegling.
Spädningsvätskan är förpackad i en neutral glasampull (2 ml) i ofärgat glas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Innehavare av godkännande för försäljning: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgien.
Tillverkare: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering. Den rekommenderade dosen är 40 mg givet intravenöst (iv) eller intramuskulärt (im), vid behov följt av 20 mg eller 40 mg var 6:e till var 12:e timme, högst 80 mg/dygn. Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt, direkt i venen eller i en befintlig venös infart. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln.

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av behandling med Dynastat i mer än tre dagar.

Eftersom den kardiovaskulära risken med selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare kan öka med dosen och behandlingstiden, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvs och lägsta effektiva dygnsdos användas.

Fall av svår hypotoni kort efter att parecoxib administrerats har rapporterats i klinisk användning efter godkännandet av parecoxib. Några av dessa fall har uppstått utan andra tecken på anafylaxi. Läkaren ska vara beredd på att behandla svår hypotoni.

Administreras genom intramuskulär (im) eller intravenös (iv) injektion. Intramuskulär injektion ska ges långsamt och djupt in i muskeln. Intravenös bolusinjektion kan ges snabbt och direkt i en ven eller i en befintlig venös infart.

Andra administreringssätt än iv eller im
Andra administreringssätt än iv eller im (t ex intraartikulärt, intratekalt) har inte studerats och ska inte användas.

Spädningsvätskor för beredning
Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel. Det får endast beredas med en av följande:
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning; eller
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning

Följande lösningar **kan inte** användas för beredning;
- Användning av Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning eller Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning för beredning ger utfällning av parecoxib, och rekommenderas därför **inte**.
- Användning av sterilt vatten för injektionsvätskor rekommenderas **inte** för beredning då den resulterande lösningen inte blir isoton.

Beredningsanvisning
Använd aseptisk teknik för beredning av frystorkat parecoxib (som parecoxibnatrium).
40 mg injektionsflaska: Tag av den lila avrivbara kapsylen för att exponera mitten av gummiproppen på injektionsflaskan. Drag upp 2 ml av rekommenderad spädningsvätska i steril nål och spruta. För in nålen genom gummiproppens mittpunkt och spruta ner spädningsvätskan i injektionsflaskan.

Lös pulvret fullständigt genom att försiktigt snurra injektionsflaskan. Inspektera färdigberedd produkt före användning.

Lösningen ska inte användas om den är missfärgad, grumlig eller om partiklar syns i lösningen.

Hela mängden i injektionsflaskan ska användas för en enda injektion. Om en lägre dos än 40 mgbehövs ska överskottet av läkemedlet kasseras.

Blandbarhet i venösa infarter
När Dynastat kombineras i lösning med andra läkemedel kan utfällning ske och därför får Dynastat inte blandas med något annat läkemedel, vare sig under beredning eller vid injektion. Hos de patienter där samma venösa infart ska användas för injektion av ett annat läkemedel måste infarten spolas igenom noga med en kompatibel lösning, både före och efter injektion av Dynastat.

Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Dynastat endast injiceras iv eller im, eller i venösa infarter där infusion pågår med följande:
- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion/infusion;
- glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) med glukos 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvätska, lösning, eller
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning

Det är inte rekommenderat att injicera färdigberedd produkt i venösa infarter där infusion pågår med Ringer-Laktat med glukos 50 mg/ml (5 %) eller andra vätskor för intravenöst bruk som inte tas upp här, då det kan orsaka fällning.

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk och får inte förvaras i kyl eller frys.
Kemisk och fysikalisk hållbarhet för färdigberedd lösning har visats i upp till 24 timmar vid 25 °C. Därför anses den maximala hållbarheten för färdigberedd produkt vara 24 timmar. På grund av den betydande risken för mikrobiologisk infektion för injicerbara produkter ska dock den färdigberedda lösningen användas omedelbart, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
Om dessa krav inte är uppfyllda är lagringstid och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte förvaras längre tid än 12 timmar vid 25 °C.