

1. LEGEMIDLETS NAVN

Parecoxib Macure 40 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt

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

Etter rekonstituering i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder Parecoxib Macure ca. 0,44 mmol natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Til korttidsbehandling av postoperativ smerte hos voksne.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Samtidig bruk med opioidanalgetika

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

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ikke klinisk erfaring fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 10). Bruk hos disse pasientene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og 5.2). Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6). Parekoksib bør igangsettes med forsiktighet og som halvparten av vanlig anbefalt dose til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7-9) og maksimal daglig dose bør reduseres til 40 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av parekoksib hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Parekoksib anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Administrasjonsmåte

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

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

Etter rekonstituering med akseptable oppløsningsmidler, skal Parecoxib Macure **kun** injiseres i.v. eller i.m., eller inn i et i.v. infusjonssett med:

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

Injeksjon inn i et eksisterende intravenøst infusjonssett med andre i.v. væsker som ikke er ført opp på listen ovenfor anbefales **ikke**, da det kan føre til utfelling fra oppløsningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Aktivt magesår eller gastrointestinal (GI) blødning.

Pasienter som har utviklet bronkospasme, akutt rhinitt, nesepolypper, angioneurotisk ødem, urtikaria eller andre allergilignende reaksjoner etter å ha tatt acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inklusive COX-2-hemmere.

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

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

Inflammatorisk tarmsykdom.

Hjertesvikt (NYHA II-IV).

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Kardiovaskulær

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

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

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

Acetylsalisylsyre og andre NSAIDs

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

Parekoksib kan maskere feber og andre tegn på inflammasjon (se pkt. 5.1). I isolerte tilfeller er forverring av infeksjoner i bløtvev beskrevet i forbindelse med bruk av NSAIDs og i ikke-kliniske studier med parekoksib (se pkt. 5.3). I tillegg må man utvise forsiktighet og kontrollere operasjonssåret for infeksjonstegn hos kirurgiske pasienter som behandles med parekoksib.

Gastrointestinale

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

Hudreaksjoner

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

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

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

Overfølsomhet

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

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

Væskeretensjon, ødem, nyrer

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

Akutt nyresvikt er rapportert i undersøkelser etter markedsføring hos pasienter som har fått parekoksib (se pkt. 4.8). Siden hemming av prostaglandinsyntese kan resultere i svekket nyrefunksjon og væskeretensjon, bør forsiktighet utvises når parekoksib gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se

pkt. 4.2) eller hypertensjon, eller til pasienter med nedsatt hjerte- eller leverfunksjon eller andre tilstander som disponerer for væskeretensjon.

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

Hypertensjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Bruk med perorale antikoagulantia

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

Innhold av natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av disse legemidlene bør derfor gjøres med forsiktighet. Pasienter skal være tilstrekkelig hydrert, og behovet for å monitorere nyrefunksjon skal vurderes ved oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anestetika til injeksjon

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

Anestetika til inhalasjon

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

I svangerskapets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

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

mor og barn, ved slutten av svangerskapet, for:

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkningstabell

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

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

Bivirkningsfrekvens				
		bradykardi		kollaps, kongestiv hjertesvikt, takykardi
<u>Karsykdommer</u>				
	Hypertensjon, hypotensjon	Hypertensjon (forverring), ortostatisk hypotensjon		
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>				
	Respirasjonssvikt	Lungeemboli		Dyspné
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>				
Kvalme	Abdominal smerte, brekninger, forstoppelse, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalsår, gastroøsofageal reflukssykdom, munntørrehet, unormale gastrointestinale lyder	Pankreatitt, øsofagitt, munnødem (perioral hevelse)	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>				
	Kløe, hyperhidrose	Ekkymose, utslett, urtikaria		Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>				
	Ryggsmerter	Artralgi		
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				
	Oliguri		Akut nyresvikt	Nyresvikt
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>				
	Perifere ødemer	Asteni, smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet		Overfølsomhets- reaksjoner inklusive anafylaksi og angioødem
<u>Undersøkelser</u>				
	Økning i blodkreatinin	Forhøyet kreatininfosfokinase, forhøyet laktatdehydrogenase, forhøyet ASAT, forhøyet ALAT, forhøyet urinstoff		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>				
		Postoperative komplikasjoner (hudrelaterte)		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ikke-steroider, Koksiber, ATC-kode: M01AH04.

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

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

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

Bruk av parekoksib i mer enn 3 dager

De fleste studiene ble gjennomført med dosering av parekoksib i opptil 3 dager. Data fra 3 randomiserte placebokontrollerte studier, der protokollene tillot behandling med parekoksib i > 3 dager, ble slått sammen og analysert. I den sammenslåtte analysen som omfattet 676 pasienter fikk 318 pasienter placebo og 358 fikk parekoksib. Blant pasientene som ble behandlet med parekoksib fikk 317 pasienter parekoksib i opptil 4 dager, 32 pasienter fikk parekoksib i opptil 5 dager, mens kun 8 pasienter ble behandlet i opptil 6 dager, og 1 pasient i 7 eller flere dager. Blant pasientene som ble behandlet med placebo fikk 270 pasienter placebo i opptil 4 dager, 43 pasienter fikk placebo i opptil

5 dager, mens kun 3 pasienter ble behandlet med placebo i opptil 6 dager, og 2 pasienter i 7 eller flere dager. Begge gruppene hadde lignende demografi. Gjennomsnittlig (SD) varighet av behandlingen var 4,1 (0,4) dager for parekoksib og 4,2 (0,5) dager for placebo. Behandlingsintervallet var 4-7 dager for parekoksib og 4-9 dager for placebo. Forekomsten av bivirkninger hos pasienter som fikk parekoksib i 4-7 dager (median varighet på 4 dager) var lav etter 3. behandlingsdag og tilsvarte placebo.

Opioidsparende effekt

I en placebo-kontrollert studie ved ortopedisk og generell kirurgi (n=1 050) fikk pasienter parekoksib som en initial parenteral dose på 40 mg i.v. etterfulgt av 20 mg to ganger daglig i minimum 72 timer, i tillegg til at de fikk standardbehandling inkludert pasientkontrollert smertelindring med opioider. Reduksjon i opioidbruk ved parekoksib-behandling på dag 2 og 3 var 7,2 mg og 2,8 mg (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduksjonen i opioidbruk var forbundet med signifikant reduksjon i opioidrelaterte bivirkninger rapportert av pasientene. Det ble vist en ytterligere smertelindring sammenliknet med opioid brukt alene. Ytterligere studier ved andre typer operasjoner ga tilsvarende observasjoner. Det er ingen data som tyder på at det totalt sett er mindre bivirkninger dersom opioider kombineres med parekoksib enn ved kombinasjon med placebo.

Gastrointestinale studier

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

CABG postoperative sikkerhetsstudier

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

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

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

placebo; disse pasientene ble ikke behandlet med valdekoksib. De forhåndsbestemte utfallene som forekom med høyest hyppighet i alle tre behandlingsgruppene var komplikasjoner i operasjonssår, inkludert postoperative sårinfeksjoner og andre hendelser ved tilheling av sternale operasjonssår.

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

Sikkerhetsstudier ved generell kirurgi

I en stor studie (N=1 050) ved større ortopediske/kirurgiske inngrep, ble pasientene behandlet med en initial dose parekoksib 40 mg intravenøst, deretter 20 mg intravenøst hver 12. time i minimum 3 dager etterfulgt av peroral valdekoksib (20 mg hver 12. time) (n=525) for de igjenværende dagene av en 10 dagers behandlingsperiode, eller placebo intravenøst etterfulgt av peroral placebo (n=525). Det ble ikke observert signifikante forskjeller i den totale sikkerhetsprofilen, inkludert de fire forhåndsbestemte utfallene brukt i den andre CABG-kirurgi-studien beskrevet ovenfor, for parekoksib/valdekoksib sammenlignet med placebo hos disse postoperative pasientene.

Studier på blodplater

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Parekoksib omdannes raskt og tilnærmet fullstendig til valdekoksib og propionsyre *in vivo*, med en plasmahalveringstid på ca. 22 minutter. Eliminering av valdekoksib skjer ved omfattende metabolisme i lever, som involverer flere reaksjonsveier, inkludert cytokrom P-450 (CYP) 3A4 og CYP 2C9-isoenzymer og glukuronidering (ca. 20 %) av sulfonamid-gruppen. En hydroksylert metabolitt av valdekoksib (via CYP-metabolisme) som er aktiv som en COX-2-hemmer har blitt identifisert i human plasma. Den utgjør ca. 10 % av konsentrasjonen av valdekoksib; på grunn av denne metabolittens lave konsentrasjon forventes den ikke å bidra til noen signifikant klinisk effekt etter administrering av terapeutiske doser parekoksib.

Eliminasjon

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

Det karsinogene potensialet av parekoksib er ikke evaluert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

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

Parecoxib Macure og opioider skal ikke injiseres i samme sprøyte.

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

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

Etter rekonstituering

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

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

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før rekonstituering er 3 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser før rekonstituering.

For oppbevaringsbetingelser av rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I fargeløse hetteglass (5 ml) med en butylgummipropp, forseglet med en "flip-off"-hette av aluminium.

Parecoxib Macure er tilgjengelig i pakninger som inneholder 5 eller 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parecoxib Macure må rekonstitueres før bruk.

Parecoxib Macure inneholder ikke konserveringsmiddel. Aseptisk arbeidsteknikk kreves ved tilberedning.

Oppløsningsvæsker

Akseptable oppløsningsvæsker for Parecoxib Macure er:

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

Fremgangsmåte ved rekonstituering

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

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

Det rekonstituerte legemidlet er isotont.

Kompatible oppløsninger i i.v. infusjonssett

Etter rekonstituering med akseptable oppløsningsvæsker, skal Parecoxib Macure kun injiseres i.v. eller i.m. eller inn i i.v. infusjonssett med:

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Copenhagen
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15915

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

10.04.2025