

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parecoxib Macure 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia (42,36 mg parekoksibinatriumia). Kun injektiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi, parekoksibin pitoisuus on 20 mg/ml. 2 ml käyttövalmiiksi saatettua injektiokuiva-ainetta sisältää 40 mg parekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

Kun Parecoxib Macure saatetaan käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, se sisältää noin 0,44 mmol natriumia injektiopulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen injektiokuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille.

Selektiivisen syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 40 mg laskimoon tai lihakseen ja sen jälkeen 20 mg tai 40 mg tarpeen mukaan 6-12 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannosta 80 mg ei saa ylittää.

Koska COX-2-estäjiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Kliininen kokemus parekoksibihoidosta yli kolmen päivän ajan on vähäistä (ks. kohta 5.1).

Opioidien samanaikainen käyttö

Parekoksibia voi käyttää yllä mainituilla annoksilla samanaikaisesti opioidien kanssa. Parekoksibia annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa määrätyn väliajoin kun taas opioideja annettiin tarvittaessa.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse yleensä sovittaa iäkkäille potilaille (> 65 vuotta). Jos kyseessä on kuitenkin iäkäs alle 50-kiloinen potilas, hoito on aloitettava parekoksibin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannosta pienennetään 40 mg:aan (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet ≥ 10), ei ole. Siksi sitä ei saa käyttää tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Annosta ei yleensä tarvitse sovittaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 5-6). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7-9), parekoksibihoito on aloitettava varovaisesti, käyttäen tavallista suositusannosta puolta pienempää annosta ja enimmäisvuorokausiannosta on pienennettävä 40 mg:aan.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai potilailla, joilla saattaa olla taipumus nesteretentioon, parekoksibihoito on aloitettava pienimmällä suositetulla annoksella (20 mg) ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min).

Pediatriset potilaat

Parekoksibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi parekoksibin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Antotapa

Laskimonsisäinen bolusinjektio voidaan antaa nopeasti ja suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan. Lihaksensisäinen injektio tulisi antaa hitaasti syvälle lihakseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Sakkautumista voi ilmetä, jos Parecoxib Macure yhdistetään johonkin liuokseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja siksi Parecoxib Macure -valmistetta ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa käyttöönoton tai injisoinnin aikana. Jos potilaalle annetaan saman laskimolinjan kautta jotakin muuta lääkevalmistetta, laskimolinjaa on huuhdeltava riittävästi yhteensopivaksi tiedetyllä liuoksella sekä ennen Parecoxib Macure -injektiota että sen jälkeen.

Hyväksyttävillä liuottimilla käyttövalmiiksi saatetun Parecoxib Macure -valmisteen saa injisoida **vain** laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta potilas saa seuraavia liuoksia:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-/infusioneste
- injektio-/infusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia,

Injektiota laskimolinjaan, jonka kautta muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu edellä, **ei** suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuoksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anamneesissa jokin vakava allerginen lääkereaktio, erityisesti ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme tai tiedossa oleva sulfonamidilyherkkyys (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppeja nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2-estäjien, käytön jälkeen.

Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet $\geq$ 10).

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV).

Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeisen kivun hoito (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Parekoksibia on tutkittu hammas-, ortopedisessä ja gynekologisessa (pääasiassa kohdunpoistoissa) kirurgiassa sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksissa. Kokemusta muuntyyppisistä leikkauksista, kuten gastointestinaalisesta tai urologisesta kirurgiasta, on rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Muita antotapoja kuin i.v. tai i.m. (esim. intra-artikulaarinen, intratekaalinen) ei ole tutkittu eikä niitä pidä käyttää.

Koska suuret annokset parekoksibia, muita COX-2-estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, parekoksibipotilaita on seurattava annoksen suurentamisen jälkeen, ja jos tehon lisäystä ei todeta, harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.2). Kliininen kokemus parekoksibihoidosta yli kolmen päivän ajan on vähäistä (ks. kohta 5.1).

Jos jonkin seuraavassa kuvatus elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

COX-2-estäjien pitkäaikaiskäyttöön on yhdistetty suurentunut riski saada haitallisia sydän- ja verisuonitapahtumia ja tromboottisia tapahtumia. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty. Myöskään suurentuneeseen riskiin liittyvän hoidon tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Parekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Jos saadaan kliinistä näyttöä tällaisen potilaan spesifisten kliinisten oireiden pahenemisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista. Parekoksibin käyttöä muissa kardiovaskulaarisissa revaskularisaatiotoimenpiteissä kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksissa ei ole tutkittu. Muita kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksen tyyppisiä leikkauksia koskeneissa leikkaustutkimuksissa oli mukana ainoastaan potilaita, joiden ASA-luokka (American Society of Anaesthesiology) oli I-III.

Asetyylisalisyylihappo ja muut NSAID-lääkkeet

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleisiin. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava parekoksibin ja varfariinin ja muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä (ks. kohta 4.5). Parekoksibin ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kuin asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Parekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit (ks. kohta 5.1). Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu pehmytkudosinfektioiden pahenemista ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ja parekoksibin ei-kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3). Leikkaushaavaa on seurattava tarkoin infektion merkkien varalta leikkauspotilailla, jotka saavat parekoksibia.

Ruoansulatuskanava

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto, tai potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden luokkaan liittyy myös maha-suolikanavan komplikaatioiden lisääntymistä, kun niiden kanssa samaan aikaan käytetään glukokortikoideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, muita verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä, muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä tai jos potilas nauttii alkoholia. Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos parekoksibia otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

Ihoreaktiot

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (joskus kuolemaan johtaneita). Lisäksi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) hoidetuilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu kuolemaan johtaneita toksisia epidermaalisia nekrolyyseyä, eikä niitä voida poissulkea myöskään parekoksibilla (ks. kohta 4.8). Joihinkin ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin ja COX-2-selektiivisiin estäjiin on yhdistetty suurentunut yleistyneen rakkulaisen toistopunoittuman (generalized bullous fixed drug eruption [GBFDE]) riski. Parekoksibialtistuksen yhteydessä voi ilmetä DRESS-oireyhtymä, mikä perustuu siihen, että selekoksibi- ja valdekoksibialtistuksen yhteydessä on raportoitu muita vakavia ihoreaktioita. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Lääkärin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin hoitoon mahdollisesti liittyvien vakavien ihoreaktioiden havaitsemiseksi, esimerkiksi lisättävä potilaan seurantaa. Potilasta on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisista iho-oireistaan lääkärille heti.

Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä. Ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin, myös COX-2-selektiivisiin estäjiin, sekä muihin lääkevalmisteisiin tiedetään liittyvän vakavia ihoreaktioita. Raportoitujen vakavien ihoreaktioiden määrä näyttää kuitenkin olevan suurempi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) kuin muilla COX-2-selektiivisillä estäjillä. Ihoreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on anamneesissa sulfonamidiallergia (ks. kohta 4.3). Vakavia ihoreaktioita saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei ole anamneesissa sulfonamidiallergiaa.

Yliherkkyys

Valdekoksibilla ja parekoksibilla on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu yliherkkyysreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. kohta 4.8). Osa näistä reaktioista on ilmennyt potilailla, joille sulfonamidit ovat jo joskus aiemmin aiheuttaneet allergiatyypisiä reaktioita (ks. kohta 4.3). Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä yliherkkyystä.

Parekoksibilla on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu nopeasti parekoksibin annon jälkeen esiintyneitä vaikeita hypotensiotapauksia. Osassa tapauksia muita anafylaktisia oireita ei ole esiintynyt. Vaikeaa hypotensiota on valmistauduttava hoitamaan.

Nesteretentio, edeema, munuaiset

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, joillakin parekoksibia käyttäneillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Siksi parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ongelmia sydämen toiminnassa, edeemaa tai muita sairauksia, jotka altistavat nesteretentiolle tai jotka pahenevat nesteretention takia. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa. Jos tällaisten potilaiden tilassa ilmenee kliinisiä merkkejä huonontumisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, parekoksibihoidon keskeyttäminen mukaan lukien.

Markkinoille tulon jälkeen parekoksibia saaneilla potilailla on ilmoitettu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Koska prostaglandiinisynteesin esto voi heikentää munuaisten toimintaa ja aiheuttaa nesteretentiota, varovaisuutta on noudatettava parekoksibin annossa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2), hypertensio tai häiriintynyt sydämen tai maksan toiminta tai jokin muu nesteretentiolle altistava tila.

Varovaisuutta on noudatettava, kun parekoksibihoito aloitetaan potilaille, jotka kärsivät elimistön kuivumisesta. Tällöin on suositeltavaa nesteyttää potilas ennen kuin parekoksibihoito aloitetaan.

Hypertension

Kuten myös kaikki muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, myös parekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmaantumisen tai pahentaa potilaalla jo olevaa hypertensiota. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohonnut verenpaine. Verenpainetta on seurattava tarkasti parekoksibihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan. Jos verenpaine nousee merkittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, kun parekoksibia käytetään potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7-9) (ks. kohta 4.2).

Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa lisää verenvuodon riskiä. Oraalisia antikoagulantteja ovat varfariini-/kumariinityypiset ja uudet oraaliset antikoagulantit (esim. apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani) (ks. kohta 4.5).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Antikoagulanttihoitoa on seurattava, erityisesti parekoksibihoidon parina ensimmäisenä päivänä sellaisilla potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut tällaisilla potilailla. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti muutaman ensimmäisen päivän aikana parekoksibihoidon aloittamisen tai parekoksibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4).

Parekoksibi ei vaikuttanut asetyylisalisyylihapon välittämään verihiutaleiden aggregaation estoon tai vuotoaikoihin. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että parekoksibia voidaan antaa yhdessä pienen (≤ 325 mg) asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa. Kuten muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa parekoksibin ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään parekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Parekoksibin ja hepariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut hepariinin farmakodynamiikkaan (aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan) verrattuna pelkkään hepariiniin.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2:n estäjien, aikaansaama prostaglandiinin esto voi heikentää angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenpoistolääkkeiden vaikutusta. Tähän yhteisvaikutukseen on kiinnitettävä huomiota potilailla, jotka saavat parekoksibia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenpoistolääkkeiden kanssa.

Lääkällä, dehydroituneilla (mukaan lukien nesteenpoistolääkitystä saavat) tai heikentyneen munuaistoiminnan omaavilla potilailla ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät) samanaikainen anto ACE:n estäjien tai angiotensiini II:n salpaajien kanssa saattaa heikentää ennestään heikkoa munuaisten toimintaa, mahdollisesti jopa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia.

Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaisten toiminnan seurannan tarve on arvioitava lääkkeiden samanaikaisen annon alkaessa ja ajoittain sen jälkeen.

On esitetty, että ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen anto siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa lisää kahden viimeksi mainitun munuaistoksista vaikutusta johtuen NSAID-lääkkeiden vaikutuksesta munuaisten prostaglandiineihin. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas saa samanaikaisesti parekoksibia ja jotakin näistä lääkevalmisteista.

Parekoksibia voi antaa samanaikaisesti opioidien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti annettu parekoksibi vähensi tarvittavaa opioidiannosta merkitsevästi.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) farmakokinetiikkaan

Parekoksibi hydrolysoituu nopeasti vaikuttavaksi aineekseen valdekoksibiksi. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että valdekoksibin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4- ja 2C9-isoentsyymien kautta.

Plasma-altistus (AUC ja $C_{\max}$) valdekoksibilille lisääntyi (62 % ja 19 %) flukonatsolin (pääasiassa CYP2C9-estäjä) samanaikaisessa annossa. Tämä osoittaa, että parekoksibin annosta on pienennettävä potilailla, jotka saavat flukonatsolihoitoa.

Plasma-altistus (AUC ja C_{max}) valdekoksibille lisääntyi (38 % ja 24 %) ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) samanaikaisessa annossa. Annostusta ei kuitenkaan yleensä tarvitse sovittaa potilailla, jotka saavat ketokonatsolia.

Entsyymi-induktion vaikutusta ei ole tutkittu. Valdekoksibin metabolia voi lisääntyä, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoivia lääkkeitä, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsiinia tai deksametasonia.

Parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Valdekoksibihoito (40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan) kolminkertaisti deksmetorfaanin (CYP2D6-substraatti) pitoisuudet plasmassa. Siksi varovaisuutta on noudatettava, jos parekoksibia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n kautta ja joilla on kapea terapeutinen alue (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi).

Plasma-altistus 40 mg:lla omepratsolia (CYP2C19-substraatti) kerran vuorokaudessa suureni 46 % sen jälkeen, kun valdekoksibia annettiin 40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan; sen sijaan valdekoksibialtistus plasmassa ei muuttunut. Nämä tulokset osoittavat, että vaikka valdekoksibi ei metaboloitukaan CYP2C19:n välityksellä, se saattaa estää tätä isoentsyymiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun parekoksibia annetaan CYP2C19-substraateiksi tiedettyjen lääkevalmisteiden (esim. fenytoiinin, diatsepaamin tai imipramiinin) kanssa.

Kahdessa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, joissa nivelreumapotilaille annettiin viikoittain vakioannos metotreksaattia (5–20 mg/viikko, kerta-annoksena suun kautta tai lihaksensisäisesti), suun kautta annettu valdekoksibi (10 mg kahdesti vuorokaudessa tai 40 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutti vähän tai ei vaikuttanut ollenkaan metotreksaatin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun metotreksaattia annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, sillä NSAID-lääkkeiden anto voi johtaa metotreksaatin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Metotreksaattiin liittyvän toksisuuden riittävää seurantaa on kuitenkin harkittava, kun parekoksibia ja metotreksaattia annetaan samanaikaisesti.

Valdekoksibin ja litiumin samanaikainen anto pienensi merkittävästi litiumin seerumipuhdistumaa (25 %) ja munuaispuhdistumaa (30 %) niin, että seerumialtistus oli 34 % suurempi kuin pelkällä litiumilla. Litiumin pitoisuutta seerumissa on seurattava tarkoin, kun hoito parekoksibilla aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat litiumia.

Valdekoksibin samanaikainen anto glibenklamidin (CYP3A4-substraatti) kanssa ei vaikuttanut glibenklamidin farmakokinetiikkaan (altistus) eikä farmakodynamiikkaan (verensokeri ja insuliinitasot).

Injisoitavat anesteetit

Kun potilaalle annettiin 40 mg parekoksibia laskimoon ja samanaikaisesti propofolia (CYP2C9-substraatti) tai midatsolaamia (CYP3A4-substraatti), samanaikainen anto ei vaikuttanut laskimoon annetun propofolin tai laskimoon annetun midatsolaamin farmakokinetiikkaan (metaboliaan ja altistukseen) tai farmakodynamiikkaan (EEG-vaikutukset, psykomotoriset testit ja herääminen nukutuksesta). Samanaikainen valdekoksibin anto ei myöskään vaikuttanut kliinisesti merkittävästi suun kautta annetun midatsolaamin CYP3A4-välitteiseen metaboliaan maksassa eikä suolistossa. Laskimonsisäisen 40 mg parekoksibin anto ei vaikuttanut merkittävästi laskimonsisäisen fentanylin tai laskimonsisäisen alfentaniilin (CYP3A4-substraatteja) farmakokinetiikkaan.

Inhaloitavat anesteetit

Erillisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kirurgiaa koskeneissa tutkimuksissa, joissa parekoksibia annettiin ennen leikkausta, ei saatu näyttöä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista potilailla, jotka saivat parekoksibia ja inhalaatioanesteetteina käytettäviä typpioksiduulia (ilokaasua) ja isofluraania (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä tutkimustietoja parekoksibin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole. Prostaglandiinisynteesin inhiboituminen voi kuitenkin vaikuttaa raskauteen haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat suurentuneeseen keskenmenovaaraan, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoreita käytetään varhaisraskauden aikana. Eläimillä prostaglandiinin synteesin inhibiittorien, kuten parekoksibin, annon on osoitettu aiheuttavan enemmän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä lisääntynyttä alkio- ja sikiökuolleisuutta (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Raskausviikolta 20 alkaen parekoksibin käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvan lapsiveden niukkuuden. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja on yleensä palautuva hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen supistumisesta hoidon jälkeen toisella raskauskolmanneksella; näistä tapauksista suurin osa korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi parekoksibia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeen. Jos nainen käyttää parekoksibia raskautta yritettäessä tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Raskaudenaikaista seuranta lapsiveden niukkuuden ja valtimotiehyen supistumisen varalta on harkittava raskausviikolta 20 alkaen tapahtuneen useiden päivien parekoksibialtistuksen jälkeen. Parekoksibi pitää lopettaa, jos lapsiveden niukkuutta tai valtimotiehyen supistumista todetaan.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin inhibiittorit voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä)

ja äidin ja vastasyntyneen raskauden loppuvaiheessa seuraaville:

- mahdollinen verenvuotoaikojen pidentyminen; hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä jopa hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Näin ollen parekoksibi on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Kun imettäville naisille keisarinleikkauksen jälkeen annettiin yksi annos parekoksibia, suhteellisen pieni määrä parekoksibia ja sen aktiivista metaboliittia valdekoksibia kulkeutui äidinmaitoon. Tästä johtuen lapsen saama annos oli suhteellisen pieni (noin 1 % äidin painon mukaan säädetystä annoksesta). Parekoksibi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muiden tunnetusti syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden tavoin ei myöskään parekoksibin käyttöä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.1 ja 5.3).

Vaikutustavan perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttö voi viivästyttää tai estää munarakkuloiden repeämistä, mihin on liittynyt palautuvaa hedelmättömyyttä joillakin naisilla. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai joita tutkitaan hedelmättömyyden takia, on harkittava tulehduskipulääkkeiden, kuten parekoksibin, käytön lopettamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jos potilasta pyörryttää tai huimaa tai hän on unelias Parecoxib Macure -valmisteen annon jälkeen, hänen ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisin parekoksibin haittavaikutus on pahoinvointi. Vakavimpia haittavaikutuksia esiintyy melko harvoin tai harvoin ja niitä voivat olla sydän- ja verisuonitapahtumat, kuten sydäninfarkti ja vakava hypotensio, samoin kuin yliherkkyyssreaktiot, kuten anafylaksia, angioedeema ja vakavat ihoreaktiot. Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeen parekoksibia saaneilla potilailla on suurentunut riski saada haittavaikutuksia, kuten kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA), keuhkoveritulppa ja syvä laskimotukos, ks. kohdat 4.3 ja 5.1), syviä kirurgisia infektioita tai rintalastan leikkaushaavan paranemiskomplikaatioita.

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitii 28 lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaita hoidettiin parekoksibilla (n = 5 402). Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haitat on merkitty kohtaan ”tuntematon”, koska saatavilla olevista tiedoista ei voi määritellä niiden esiintymistiheyksiä. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-termistöä käyttäen kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys				
<i>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</i>	<i>Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)</i>	<i>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)</i>	<i>Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)</i>	<i>Tuntematon</i>
<u>Infektiot</u>				
	Nielutulehdus, alveolaarinen osteiitti (hampaan poistokuopan tulehdus)	Rintalastahaavan poikkeava seroosinen vuoto, haavainfektio		
<u>Veri ja imukudos</u>				
	Leikkauksen jälkeinen anemia	Trombosytopenia		
<u>Immuunijärjestelmä</u>				
			Anafylaktoidinen reaktio	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>				
	Hypokalemia	Hyperglykemia, anoreksia		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>				
	Agitaatio, unettomuus			
<u>Hermosto</u>				
	Hypestesia, heitehuimaus	Aivoverisuonihäiriö		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>				
		Korvakipu		
<u>Sydän</u>				
		Sydäninfarkti, bradykardia		Verenkiertokollapsi, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia

Haittavaikutusten esiintymistiheys				
<u>Verisuonisto</u>				
	Hypertensio, hypotensio	Hypertension paheneminen, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>				
	Hengitysvajaus	Keuhkoembolia		Hengenahdistus
<u>Ruoansulatuselimistö</u>				
Pahoinvointi	Vatsakipu, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	Maha- tai pohjukaissuolen haavauma, Ruokatorven refluksitauti, suun kuivuminen, epänormaalit suolistoaänet	Haimatulehdus, ruokatorvitulehdus, suun turpoaminen (perioraalinen turvotus)	
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>				
	Kutina, voimakas hikoilu	Mustelmat, ihottuma, nokkosrokko		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, kesivä ihotulehdus
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>				
	Selkäkipu	Nivelsärky		
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				
	Oliguria		Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Munuaisten vajaatoiminta
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>				
	Perifeerinen turvotus	Voimattomuus, kipu pistoskohdassa, reaktio pistoskohdassa		Yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema
<u>Tutkimukset</u>				
	Suurentunut veren kreatiniiniarvo	Suurentunut veren kreatiinifosfokinaasiarvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, suurentunut ASAT, suurentunut ALAT, suurentunut veren ureatyppiarvo		
<u>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</u>				
		Toimenpiteen jälkeinen (iho)komplikaatio		

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Valdekoksin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä, jota ei voida poissulkea parekoksibillakaan (ks. kohta 4.4). Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on lisäksi raportoitu seuraavia harvinaisia vakavia haittavaikutuksia eikä niitä voida poissulkea parekoksin suhteen: bronkospasmi ja hepatiitti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Parekoksibin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat olleet samanlaisia kuin ne, joita on kuvattu myös parekoksibin suositeltuja annoksia käytettäessä.

Akuutin yliannoksen saaneelle potilaalle tulisi antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Parekoksibi on valdekoksibin aihiolääke. Valdekoksibi ei poistu hemodialyysissä. Diureesista tai virtsan alkalisaatiosta ei ehkä ole hyötyä, koska valdekoksibi sitoutuu valkuaisaineisiin suuressa määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit, ATC-koodi: M01AH04.

Parekoksibi on valdekoksibin aihiolääke. Valdekoksibi on selektiivinen COX-2:n estäjä kliinisissä annoksina. Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihitaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-selektiiviset estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihitaleiden tromboksaaniin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Parekoksibia on käytetty usean tyyppisissä suuremmissa ja pienemmissä leikkauksissa. Parekoksibin teho on osoitettu tutkimuksissa, jotka koskivat hammas-, gynekologisen (kohdunpoisto) ja ortopedisen (polvi- tai lonkkaproteesileikkaus) kirurgian sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksen aiheuttamaa kipua. Ensimmäinen havaittavissa oleva kipua lievittänyt vaikutus ilmeni 7-13 minuutissa, kliinisesti merkittävä kivunlievitys osoitettiin 23-39 minuutissa ja enimmäisvaikutus 2 tunnin kuluessa siitä, kun potilaille annettiin 40 mg parekoksibia kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen. 40 mg annoksen kipua lievittävän vaikutuksen aste oli verrattavissa 60 mg:aan ketorolaakkia lihaksensisäisesti tai 30 mg:aan ketorolaakkia laskimonsisäisesti. Kerta-annoksen jälkeisen kivunlievityksen kesto riippui annoksesta ja kliinisestä kipumallista ja vaihteli 6 tunnista yli 12 tuntiin.

Parekoksibin käyttö yli 3 päivän ajan

Useimmissa tutkimuksissa parekoksibin annon suunniteltu kesto oli enintään 3 päivää. Tulokset 3 satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joiden tutkimussuunnitelmat sallivat

parekoksibihoidon yli 3 päivän ajan, yhdistettiin ja analysoitiin. Yhdistetyssä analyysissä oli mukana 676 potilasta, joista 318 sai lumelääkettä ja 358 parekoksibia. Parekoksibilla hoidetuista potilaista 317 sai parekoksibia enintään 4 päivää, 32 potilasta enintään 5 päivää ja vain 8 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 1 potilas 7 päivää tai kauemmin. Lumelääkettä saaneista potilaista 270 sai lumelääkettä enintään 4 päivää, 43 potilasta enintään 5 päivää ja vain 3 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 2 potilasta 7 päivää tai kauemmin. Nämä kaksi ryhmää olivat demografisilta ominaisuuksiltaan samankaltaisia. Hoidon keskimääräinen kesto (keskihajonta) oli 4,1 (0,4) päivää parekoksibiryhmässä ja 4,2 (0,5) päivää lumelääkeryhmässä; vaihteluväli oli 4-7 päivää parekoksibiryhmässä ja 4-9 päivää lumelääkeryhmässä. Haittatapahtumien ilmaantuminen parekoksibia 4-7 päivää (hoidon keston mediaani 4 päivää) saaneilla potilailla oli vähäistä 3. hoitopäivän jälkeen ja samanlaista kuin lumelääkkeellä.

Opioidien tarvetta vähentävä vaikutus

Ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille (n = 1 050) annettiin parekoksibia aloitusannoksena 40 mg laskimoon ja sitten 20 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 72 tuntia. Lisäksi potilaat saivat tavanomaista hoitoa sekä täydentävää potilaan säätelystä opioidihoitoa. Opioidien käyttö väheni parekoksibihoidolla toisena päivänä 7,2 mg:aa ja kolmantena päivänä 2,8 mg:aa (37 % ja 28 %). Opioidien käytön vähenemisen lisäksi havaittiin myös potilailla raportoiduissa opioidien haittaoireissa merkitsevä väheneminen. Kivun lievityksen lisäys osoitettiin pelkkään opioidihoitoon verrattuna. Lisätutkimukset muissakin kirurgisissa tilanteissa osoittivat samankaltaisia tuloksia. Saatavilla oleva tieto ei osoita vähempiä haittatapahtumia kun verrataan parekoksibin tai lumelääkkeen antoa yhdessä opioidien kanssa.

Ruoansulatuskanavan tutkimukset

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (7 vrk), joissa annettiin terveille nuorille ja iäkkäille (> 65 v) tutkimushenkilöille parekoksibia, tähyystyksessä havaittujen peptisten haavaumien tai eroosioiden ilmaantuvuus (5-21 %) – vaikka olikin suurempi kuin lumelääkkeellä (5-12 %) – oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin ilmaantuvuus ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneilla henkilöillä (66-90 %).

Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeistä turvallisuutta koskeneet tutkimukset

Tavanomaisen haittatapahtumaraportoinnin lisäksi kahdessa lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa on tutkittu riippumattoman asiantuntijaryhmän ennalta määrittelemiä tapahtumaluokkia. Tutkimuspotilaat saivat ensin parekoksibia vähintään 3 päivää ja sitten valdekoksibia suun kautta niin, että hoito kesti yhteensä 10-14 päivää. Kaikki potilaat saivat hoidon aikana tavanomaista kivunlievitystä. Potilaat saivat näissä kahdessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa pientä asetyylisalisyylihappoannosta sekä ennen satunnaistamista että koko tutkimuksen ajan.

Ensimmäisessä sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimusta koskeneessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 311 potilaista sai ensin 40 mg parekoksibia laskimoon kahdesti vuorokaudessa vähintään 3 päivän ajan ja sitten 40 mg valdekoksibia kahdesti vuorokaudessa (parekoksibi-/valdekoksibiryhmä) ja 151 potilaista sai lumelääkettä/lumelääkettä 14 päivän ajan. Tutkimuksessa arvioitiin yhdeksää ennalta määriteltyä haittatapahtumaluokkaa (tromboemboliset sydän- ja verisuonitapahtumat, sydänpussitulehdus, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen ensi kertaa tai sen paheneminen, munuaisten vajaatoiminta/toimintahäiriö, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot, voimakkaat verenvuodot muualla kuin maha-suolikanavassa, infektiot, muut kuin infektiosta johtuvat keuhkokomplikaatiot ja kuolema). Kardiovaskulaaristen/tromboembolisten tapahtumien (sydäninfarkti, iskemia, aivoverisuonitapahtuma, syvä laskimotukos ja keuhkoembolia) ilmaantuvuus oli merkitsevästi (p < 0,05) suurempi parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä kuin lumelääke-/lumelääkeryhmässä sekä laskimonsisäisen hoitojakson aikana (2,2 % vs 0,0 %) että koko tutkimuksen aikana (4,8 % ja 1,3 %). Leikkaushaavan komplikaatioita (joista suurin osa koski rintalastan haavaa) todettiin enemmän parekoksibi-/valdekoksibihoidossa.

Toisessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa arvioitiin neljää ennalta määriteltyä tapahtumaluokkaa (kardiovaskulaariset/tromboemboliset tapahtumat; munuaisten

toimintahäiriö/munuaisten vajaatoiminta; maha-suolikanavan yläosan haavauma/verenvuoto; leikkaushaavan komplikaatio). Potilaat satunnaistettiin 24 tunnin kuluessa sepelvaltimon ohitusleikkauksesta saamaan jotakin seuraavista hoidoista: aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) (n = 544) 10 päivän hoitojakson loppuajan; lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen valdekoksibia suun kautta (n = 544); tai lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen lumelääkettä suun kautta (n = 548). Verrattuna lumelääke-/lumelääkeryhmään (0,5 %) parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä (2,0 %) todettiin merkitsevästi (p = 0,033) enemmän kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia. Lumelääke-/valdekoksibihoitoon liittyi myös enemmän tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia kuin lumehoitoon, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kolme kuudesta tromboembolisesta sydän- ja verisuonitapahtumasta lumelääke-/valdekoksibiryhmässä ilmeni lumelääkehoidossa, jolloin nämä potilaat eivät saaneet valdekoksibia. Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä ilmeni ennalta määritellyistä haittatapahtumista eniten leikkaushaavan komplikaatioita, mukaan lukien syviä kirurgisia infektioita ja rintalastan haavan paranemiseen liittyviä tapahtumia.

Vaikuttavaa ainetta sisältäneet hoidot ja lumelääke eivät eronneet toisistaan merkitsevästi minkään muun ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen (munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot tai leikkaushaavan komplikaatiot).

Yleiskirurgiaa koskeneet turvallisuustutkimukset

Vaativia ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä (n = 1 050) koskeneessa laajassa tutkimuksessa puolet potilaista (n = 525) sai aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) 10 päivän hoitojakson loppuajan. Puolet potilaista (n = 525) sai ensin lumelääkettä laskimoon ja sitten lumelääkettä suun kautta. Yleiskirurgiankaan jälkeisessä käytössä parekoksibi/valdekoksibi ei eronnut lumelääkkeestä merkitsevästi kokonaisturvallisuusprofiililtaan, ei myöskään niiden neljän ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen, joita käytettiin edellä mainituista sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksista jälkimmäisessä.

Verihiutaletutkimukset

Eräässä pienten toistuvan annon tutkimusten sarjassa, johon osallistui terveitä nuoria ja iäkkäitä tutkimushenkilöitä, 20 mg tai 40 mg parekoksibia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut verihiutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoon lumelääkkeeseen verrattuna. Nuorilla tutkimushenkilöillä 40 mg parekoksibia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi asetyylisalisyylihapon välittämään verihiutaleiden toiminnan estoon (ks. kohta 4.5).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon tai lihakseen injisoitu parekoksibi muuntuu nopeasti valdekoksibiksi, lääkkeen farmakologisesti vaikuttavaksi aineeksi, maksassa tapahtuvassa entsyymaattisessa hydrolyysissa.

Imeytyminen

Parekoksibin kerta-annoksia seuraava valdekoksibialtistus on sekä AUC-arvona että huippupitoisuutena ($C_{\max}$) mitattuna suurin piirtein lineaarinen kliinisillä annoksilla. Kun annostus on enintään 50 mg laskimoon tai 20 mg lihakseen kahdesti vuorokaudessa, AUC- ja $C_{\max}$ -arvot ovat lineaariset. Valdekoksibin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 4 vuorokauden kuluessa, kun annostelu oli kahdesti vuorokaudessa.

Kun parekoksibia annetaan 20 mg kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin $C_{\max}$ saavutetaan noin 30 minuutissa laskimonsisäisessä annossa ja noin 1 tunnin kuluttua lihaksensisäisessä annossa. Valdekoksibialtistus oli AUC- ja $C_{\max}$ -arvojen perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibialtistus oli AUC-arvon perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibin keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo oli lihaksensisäisen annon jälkeen pienempi kuin laskimoon annetun bolusannoksen jälkeen, mikä johtuu hitaammasta ekstrasvaskulaarisesta imeytymisestä lihaksensisäisen annon jälkeen. Näitä arvojen

pienentymisiä ei pidetty kliinisesti tärkeinä, koska valdekoksibin $C_{\max}$ -arvo on samaa luokkaa parekoksibin lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen.

Jakautuminen

Valdekoksibin jakautumistilavuus on sen laskimonsisäisen annon jälkeen noin 55 litraa. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-prosenttisesti pitoisuusvälillä, joka saavutetaan suurimmalla suositusannoksella, 80 mg/vrk. Valdekoksibi, mutta ei parekoksibi, jakautuu laajalti erytrosyytteihin.

Biotransformaatio

Parekoksibi muuntuu nopeasti ja lähes täydellisesti valdekoksibiksi ja propionihapoksi *in vivo*. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin 22 minuuttia. Valdekoksibi eliminoituu metaboloitumalla laajalti maksassa useita eri reittejä pitkin, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 3A4- ja CYP2C9-isoentsyymit ja sulfonamidiosan glukuronidaatio (noin 20 %). Ihmisen plasmasta on tunnistettu yksi COX-2-estäjänä aktiivinen valdekoksibin hydroksyloitunut (CYP-reitin kautta) metaboliitti. Se muodostaa noin 10 % valdekoksibin pitoisuudesta. Koska tämän metaboliitin pitoisuus on pieni, sillä ei oletettavasti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta silloin, kun parekoksibia annetaan hoitoannoksina.

Eliminaatio

Valdekoksibi eliminoituu maksassa tapahtuvan metabolian kautta. Alle 5 % valdekoksibista kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Muuttumatonta parekoksibia ei todeta virtsasta lainkaan ja ulosteestakin vain erittäin vähäisiä määriä. Noin 70 % annoksesta kulkeutuu virtsaan inaktiivisina metaboliitteina. Valdekoksibin plasmapuhdistuma (CL_p) on noin 6 l/h. Kun parekoksibia annetaan laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia.

Iäkkäät

Parekoksibia on annettu 335 iäkkäälle (65-96 vuotiaalle) potilaalle farmakokineettisissä ja hoitotutkimuksissa. Terveillä iäkkäillä tutkimushenkilöillä suun kautta annetun valdekoksibin puhdistuma pieneni, jolloin valdekoksibialtistus plasmassa suureni noin 40 % terveisiin nuoriin tutkimushenkilöihin verrattuna. Vakaan tilan valdekoksibialtistus plasmassa oli ruumiinpainoon suhteutettuna iäkkäillä naisilla 16 % suurempi kuin iäkkäillä miehillä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun parekoksibia annettiin 20 mg laskimoon eriasteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, plasma puhdistui parekoksibista nopeasti. Koska eliminaatio munuaisten kautta ei ole valdekoksibilla merkittävä reitti, sen puhdistuman ei todettu muuttuneen edes potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saivat dialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kohtalainen maksan vajaatoiminta ei hidastanut parekoksibin muuntumisnopeutta valdekoksibiksi eikä vähentänyt muuntumista. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7-9), hoito on aloitettava parekoksibin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannos on pienennettävä 40 mg:aan, koska valdekoksibialtistukset yli kaksinkertaistuivat (130 %) näillä potilailla. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu, minkä vuoksi parekoksibin käyttöä heille ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille silloin, kun parekoksibialtistus on ihmisen enimmäisaltistukseen verrattuna kaksinkertainen. Koirilla ja rotilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa systeemiset altistukset valdekoksibilille (parekoksibin aktiiviselle metaboliitille) olivat kuitenkin noin 0,8-kertaiset verrattuna systeemiseen altistukseen iäkkäillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat suurinta suositeltua hoitoannosta 80 mg vuorokaudessa. Suurempiin annoksiin liittyi ihoinfektoiden paheneminen ja paranemisen hidastuminen; tämä vaikutus liittyy luultavasti COX-2-estoon.

Lisääntymistä koskevista toksisuustutkimuksista esiintyi implantaation jälkeisiä alkiokuolemia, resorptioita ja sikiön painonkehityksen hidastumista annoksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia kaniinitutkimuksissa. Parekoksibilla ei todettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

Parekoksibin vaikutuksia raskauden loppuvaiheessa ja pre- ja postnataalisissa vaiheissa ei ole arvioitu.

Kun imettäville rotille annettiin parekoksibia kerta-annoksena laskimoon, rintamaidosta osoitettiin parekoksibin, valdekoksibin ja valdekoksibin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia, jotka olivat samaa luokkaa kuin pitoisuudet emon plasmassa.

Parekoksibin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti

Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Parecoxib Macure -valmistetta ja opioideja ei saa antaa samassa ruiskussa.

Jos käyttövalmiiksi saattamiseen käytetään Ringer-laktaatti-injektionestettä tai Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, parekoksibi sakkautuu liuksesta, joten näiden liuottimien käyttöä **ei** suositella.

Injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä **ei** suositella, koska siitä saatava liuos ei ole isotoninen.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Parecoxib Macure -valmistetta ei saa injisoida laskimolinjaan, jonka kautta annetaan muita lääkevalmisteita. Huuhtelee laskimolinjaa ennen Parecoxib Macure -injektiota ja sen jälkeen riittävästi liuksella, joka tiedetään Parecoxib Macure -valmisteen kanssa yhteensopivaksi (ks. kohta 6.6).

Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen injektiota laskimolinjaan, jonka kautta annetaan Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu kohdassa 6.6, ei suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuksesta.

6.3 Kestoaika

Käyttövalmiiksi saattamattoman valmisteen kesto aika on 3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa eikä se saa jäättyä. Liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Näin ollen käyttövalmiiksi saatetun valmisteen enimmäiskesto ajaksi on katsottava 24 tuntia. Injektiovalmisteisiin liittyy kuitenkin merkittävä mikrobiologisen infektion vaara ja siksi käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos nämä vaatimukset eivät täyty, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyypin I värittömästä lasista valmistettu injektio-pullo (5 ml), jossa on butyylikuminen suljin. Injektio-pullo on sinetöity alumiinisella repäisysinetillä.

Parecoxib Macure toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää 5 tai 10 injektio-pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Parecoxib Macure on saatettava käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Parecoxib Macure ei sisällä säilytysaineita. Käyttöönvalmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten

Parecoxib Macure -valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen hyväksyttävät liuottimet ovat:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektio-/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-/infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

Käyttöönvalmistusmenetelmä

Käytä aseptista tekniikkaa kylmäkuivatun parekoksibin (parekoksibinatriumina) käyttövalmiiksi saattamisessa. Poista repäisysineti, joka suoja 40 mg parekoksibi-injektio-pullon kumisulkimen keskiosaa. Vedä steriiliin neulan avulla steriiliin ruiskuun 2 ml hyväksyttävää liuotinta ja työnnä neula kumisulkimen keskiosan läpi ja ruiskuta liuotin 40 mg:n injektio-pulloon. Liuota kuiva-aine kokonaan kääntelemällä injektio-pulloa hitaasti ja tarkista käyttövalmiiksi saatettu tuote ennen käyttöä. Vedä injektio-pullon koko sisältö ruiskuun kerta-antoa varten.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen nesteen pitää olla kirkas liuos. Tarkista ennen Parecoxib Macure -liuoksen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värjäytymistä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt tai samea tai jos siinä havaitaan hiukkasia. Parecoxib Macure on annettava 24 tunnin kuluessa käyttöönvalmistuksesta (ks. kohta 6.3) tai hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on isotoninen.

Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa

Kun Parecoxib Macure on saatettu käyttövalmiiksi hyväksyttävien liuottimien avulla, sen saa injisoida vain laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta annetaan seuraavia nesteitä:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektio-/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-/infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

43246

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.03.2025

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Parecoxib Macure 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 parecoxibkoncentrationen 20 mg/ml. 2 ml färdig beredning innehåller 40 mg parecoxib.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

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 administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 40 mg givet intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.), följt av 20 mg eller 40 mg var 6:e till var 12:e timme efter behov, 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 parecoxib 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 dock behandlingen inledas med halva den rekommenderade dosen av parecoxib, och den maximala dygnsdosen minskas 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 parecoxibbehandling 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 Parecoxib Macure kombineras i lösning med andra läkemedel kan utfällning ske och därför får Parecoxib Macure 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 Parecoxib Macure.

Efter beredning med rekommenderade spädningsvätskor får Parecoxib Macure **endast** injiceras i.v. eller i.m., eller genom venösa infarter där infusion pågår med följande:

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

Injektion i venösa infarter där infusion pågår med 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

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

Andra administreringssätt än i.v. eller i.m. (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 parecoxib i mer än tre dagar är begränsad (se avsnitt 5.1).

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling med avseende på nedan angivna händelser, 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 parecoxibbehandling övervägas. Parecoxib 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 tromboemboliska sjukdomar, då de saknar trombocytaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling ska därför inte avbrytas (se avsnitt 5.1). Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med parecoxib och warfarin eller andra orala antikoagulantia (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av parecoxib och andra icke-steroida antiinflammatoriska NSAID bör undvikas.

Parecoxib 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 prekliniska studier med parecoxib (se avsnitt 5.3). Man bör vara uppmärksam på tecken till infektion i operationssåret hos kirurgiska patienter som behandlas med parecoxib.

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 trombocyttaggregationshämmande 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

Liksom 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 försämrade njurfunktion och vätskeretention, ska försiktighet iakttas när parecoxib 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 parecoxib påbörjas hos patienter som är dehydrerade. I sådana fall är det lämpligt att först rehydrera patienterna och sedan starta behandlingen med parecoxib.

Hypertoni

Liksom 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

Parecoxib 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 parecoxib 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).

Parecoxib påverkade inte den acetylsalicylsyramedierade hämningen av trombocyttaggregation eller blödningstider. Kliniska prövningar tyder på att parecoxib 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 acetylsalicylsyra 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.

Parecoxib 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 iaktas vid samtidig administrering av parecoxib 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 parecoxib 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 dock 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 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 i.v. propofol eller i.v. 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 i.v. parecoxib 40 mg hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för vare sig i.v. fentanyl eller i.v. alfentanil (båda CYP 3A4-substrat).

Inhalationsanestetika

Inga formella interaktionsstudier har gjorts. I kirurgiska studier, där parecoxib gavs preoperativt, 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 parecoxib 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 parecoxib därför ges endast då det är absolut nödvändigt. Om parecoxib 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 parecoxib i flera dagar från graviditetsvecka 20 och framåt. Parecoxib 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.

Parecoxib 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).

Parecoxib ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Liksom för övriga läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandin-syntesen rekommenderas parecoxib 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 parecoxib, övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen av parecoxib 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 parecoxib 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 sår-läkningskomplikationer.

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				
<i>Mycket vanliga ($\geq 1/10$)</i>	<i>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)</i>	<i>Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<u><i>Infektioner och infestationer</i></u>				
	Faryngit, alveolitis sicca (torr tandhåleinflammation)	Onormal serös sekretion från sternotomi, sårinfektion		

Biverkningsfrekvenser				
<u>Blodet och lymfsystemet</u>				
	Postoperativ anemi	Trombocytopeni		
<u>Immunsystemet</u>				
			Anasfylaktoid reaktion	
<u>Metabolism och nutrition</u>				
	Hypokalemi	Hyperglykemi, anorexi		
<u>Psykiatriska tillstånd</u>				
	Agitation, sömnsvårigheter			
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>				
	Hypestesi, yrsel	Cerebrovaskulära störningar		
<u>Öron och balansorgan</u>				
		Öronvärk		
<u>Hjärtat</u>				
		Hjärtinfarkt, bradykardi		Cirkulationskollaps, hjärtsvikt, takykardi
<u>Blodkärl</u>				
	Hypertoni, hypotoni	Hypertoni (förvärrad), ortostatisk hypotoni		
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>				
	Respiratorisk insufficiens	Lung-emboli		Dyspné
<u>Magtarmkanalen</u>				
Illamående	Buksmärta, kräkning, förstopning, dyspepsi, flatulens	Gastroduodenalt sår, gastroesofageal reflux, muntorrhet, onormala gastrointestinala ljud	Pankreatit, esofagit, oralt ödem (perioral svullnad)	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>				
	Pruritus, hyperhidros	Ekkymos, utslag, urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>				
	Ryggsmärta	Artralgi		
<u>Njurar och urinvägar</u>				
	Oliguri		Akut njursvikt	Njursvikt
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>				
	Perifert ödem	Asteni, smärta på injektionsstället, reaktion på injektionsstället		Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi och angioödem

Biverkningsfrekvenser				
<u>Undersökningar och provtagningar</u>				
	Förhöjt kreatinin i blodet,	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt S-ASAT, förhöjt S-ALAT, förhöjt S-urea		
<u>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>				
		Postoperativa komplikationer (huden)		

Beskrivning av utvalda biverkningar

I klinisk användning efter godkännande har toxisk epidermal nekrolys rapporterats i samband med valdecoxibanvändning 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 parecoxib: 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 symptomatisk 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 prostanoïder 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) prostacyclin utan att påverka trombocyt-tromboxan. Den kliniska relevansen av dessa observationer har inte fastställts.

Parecoxib har använts vid olika större och mindre kirurgiska ingrepp. Parecoxib har visat effekt i studier vid tandkirurgi, gynekologisk kirurgi (hysterektomi), ortopedisk kirurgi (knä- eller höftledsplastik) och bypasskirurgi på kranskärl. Efter administrering av engångsdoser av parecoxib 40 mg i.v. eller i.m. 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 i.m. eller ketorolak 30 mg i.v. 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=1 050), erhöll patienter parecoxib 40 mg i.v. 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 parecoxib 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 parecoxib 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 placebokontrollerade säkerhetsstudier där patienter fick parecoxib i minst 3 dygn och därefter oral valdecoxibbehandling 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 standardanalgesi under behandlingen. Patienterna fick acetylsalicylsyra i lågdos före randomisering och under hela uppföljningstiden i de två bypassoperationsstudierna.

I den första bypassoperationsstudien, som var dubbelblind och placebokontrollerad, undersöktes patienter som behandlades med parecoxib 40 mg i.v. 2 gånger dagligen under minst 3 dygn följt av valdecoxibbehandling 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 händelse, perikardit, nydebuterad eller försämrad kronisk hjärtsvikt, njursvikt/nedsatt njurfunktion, komplikationer vid ulcus i övre magtarmkanalen, större blödning utanför magtarmkanalen, infektioner, icke-infektiösa lungkomplikationer samt död). Incidensen av kardiovaskulära/tromboemboliska händelser (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 i.v.-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 bypassoperationsstudien utvärderades fyra i förväg specificerade biverkningskategorier (kardiovaskulär/tromboembolisk händelse, 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 i.v. initialt, därefter 20 mg i.v. 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 i.v. följt av valdecoxib peroralt (n=544); eller placebo i.v. följt av placebo peroralt (n=548). En signifikant högre incidens ($p=0,033$) av kardiovaskulära/tromboemboliska händelser 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 händelser jämfört med placebobehandling, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Tre av de sex kardiovaskulära/tromboemboliska händelserna i placebo/valdecoxib-gruppen inträffade under placebobehandlingen. 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 sårhäkning 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=1 050) studie på större operationer inom ortopedi/allmän kirurgi fick patienterna en initial dos av parecoxib 40 mg i.v., därefter 20 mg i.v. 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 i.v. 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 bypassoperationsstudien, mellan parecoxib/valdecoxib och placebobehandling för dessa patienter efter operation.

Trombocytstudier

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Exponeringen av valdecoxib efter engångsdoser av parecoxib, 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

i.v. och 20 mg i.m. Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady state-plasmakoncentrationer av valdecoxib inom 4 dagar.

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

Distribution

Distributionsvolymen för valdecoxib efter i.v. 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 i.v. eller i.m. administrering av parecoxib, är ca 8 timmar.

Äldre

Parecoxib 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 parecoxib i.v. 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 parecoxib, 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 parecoxib rekommenderas därför inte för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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 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 i.v. visade koncentrationer av parecoxib, valdecoxib och en aktiv valdecoxibmetabolit i mjölken som var jämförbara med moderdjurens plasmakoncentrationer.

Den karcinogena potentialen av parecoxib har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfat

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.

Parecoxib Macure 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

Parecoxib Macure ska inte injiceras i venösa infarter där infusion pågår med något annat läkemedel. Både före och efter injektion av Parecoxib Macure 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 utfällning.

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.

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, förseglad med ett snäpplock av aluminium.

Parecoxib Macure tillhandahålls i förpackningar innehållande 5 eller 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parecoxib Macure måste beredas före användning.

Parecoxib Macure 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 %) injektions-/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 snäpplocket för att exponera mitten av gummiproppen på injektionsflaskan med 40 mg parecoxib. Drag upp 2 ml av rekommenderad spädningsvätska i steril nål och spruta. För in nålen genom gummiproppens mittpunkt och spruta ner spädningsvätskan i 40 mg-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. Före administrering ska Parecoxib Macure inspekteras visuellt med avseende på partikelförekomst och missfärgning. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad, grumlig eller om partiklar finns i lösningen. Parecoxib Macure 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 Parecoxib Macure endast injiceras i.v. eller i.m., eller genom venösa infarter där infusion pågår med:

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43246

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.03.2025