

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynastat 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib (als 42,36 mg Parecoxib-Natrium). Nach dem Auflösen beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 ml des aufgelösten Pulvers enthalten 40 mg Parecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Nach Auflösen in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält Dynastat ungefähr 0,44 mmol Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung)
Weißes bis fast weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von postoperativen Schmerzen bei Erwachsenen

Bei der Entscheidung, einen selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg und wird intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet. Anschließend können je nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden 20 mg oder 40 mg nachdosiert werden, bis zu maximal 80 mg pro Tag.

Da unter selektiven COX-2-Hemmern mit Dosis und Anwendungsdauer das kardiovaskuläre Risiko zunehmen kann, sollte über den kürzest möglichen Behandlungszeitraum die niedrigste wirksame Tagesdosis verwendet werden. Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Opioidanalgetika

Opioidanalgetika können gemeinsam mit Parecoxib angewendet werden. Die Dosierung von Parecoxib erfolgt dabei wie im vorangegangenen Absatz beschrieben. In allen klinischen Untersuchungen wurde Parecoxib in festen Zeitintervallen appliziert, während die Opiode bei Bedarf verabreicht wurden.

Ältere Patienten

Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich. Bei älteren Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, sollte die Behandlung jedoch mit der Hälfte der empfohlenen Dynastat-Dosis begonnen und die maximale Tagesdosis auf 40 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score ≥ 10) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, daher ist die Anwendung bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 5 bis 6) ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) sollte die Dynastat-Behandlung mit Vorsicht und mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen und die Tageshöchstdosis auf 40 mg reduziert werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Patienten mit einer Neigung zur Flüssigkeitsretention sollte Parecoxib mit der niedrigsten empfohlenen Dosis (20 mg) begonnen und die Nierenfunktion der Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Parecoxib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird Parecoxib bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die intravenöse Bolusinjektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch injiziert werden. Die intramuskuläre Gabe soll langsam und tief in den Muskel gespritzt werden. Zu Angaben über die Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Da es zu einer Ausfällung kommen kann, wenn Dynastat in Lösung mit anderen Arzneimitteln gemischt wird, darf es weder während der Zubereitung noch bei der Injektion mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Bei Patienten, bei denen derselbe Infusionsschlauch auch zur Injektion eines anderen Arzneimittels verwendet werden soll, muss dieser vor und nach der Dynastat-Injektion ausreichend mit einer kompatiblen Lösung gespült werden.

Nach Zubereitung mit einem geeigneten Lösungsmittel darf Dynastat **nur** i.v. oder i.m. oder in demselben Infusionsschlauch verabreicht werden mit:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Die Injektion in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht oben aufgelistet sind, wird **nicht** empfohlen, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- schwerwiegende allergische Arzneimittelreaktionen jeder Art in der Anamnese, besonders Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), toxisch-epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, oder Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-Hemmern mit Bronchospasmus, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- 3. Schwangerschaftstrimenon und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3)
- schwere Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10)
- entzündliche Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV)
- Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1)
- klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/ oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Dynastat liegen klinische Erfahrungen nach zahnchirurgischen Operationen, orthopädischen, gynäkologischen Operationen (hauptsächlich Hysterektomie) und nach koronaren Bypass-Operationen vor. Für andere Eingriffe, z. B. gastrointestinale oder urologische Operationen, gibt es begrenzte Erfahrungen (siehe Abschnitt 5.1).

Andere Anwendungsarten als intravenös oder intramuskulär (z. B. intraartikulär, intrathekal) wurden nicht geprüft und sollten nicht zur Anwendung kommen.

Aufgrund der Möglichkeit von verstärkten Nebenwirkungen bei höheren Dosen von Parecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR sollte bei Patienten, die mit Parecoxib behandelt werden, nach einer Dosiserhöhung eine entsprechende Kontrolle erfolgen. Falls sich keine verbesserte Wirksamkeit feststellen lässt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der nachfolgend beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Parecoxib-Therapie erwogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Langzeitanwendung wurden COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer und thrombotischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Es konnte bisher weder das genaue Risiko einer Einzeldosis noch die Therapiedauer, die mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, bestimmt werden.

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Parecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Im Falle von klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung des spezifischen Krankheitszustands bei diesen Patienten sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Parecoxib in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). Abgesehen von koronaren Bypass-

Operationen (CABG) ist Dynastat bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht untersucht worden. Studien zu anderen Arten von chirurgischen Eingriffen außer CABG schlossen nur Patienten mit dem American Society of Anesthesiology (ASA)-Status I bis III ein.

Acetylsalicylsäure und andere NSAR

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dynastat mit Warfarin und anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Parecoxib mit anderen NSAR als niedrigdosierte Acetylsalicylsäure sollte vermieden werden.

Dynastat kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren (siehe Abschnitt 5.1). Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und in nichtklinischen Studien mit Dynastat wurde in Einzelfällen eine Verschlimmerung von Weichteilinfektionen beschrieben (siehe Abschnitt 5.3). Die Operationswunde bei Patienten, die mit Dynastat behandelt werden, sollte sehr sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion beobachtet werden.

Gastrointestinale Ereignisse

Unter Parecoxib wurden gastrointestinale (GI) Komplikationen (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBs]) beobachtet, einige von ihnen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten; bei älteren Patienten, bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzeration und gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure anwenden. Die NSAR-Klasse wird auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit Glukokortikoiden, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, anderen Thrombozytenfunktionshemmern, anderen NSAR oder bei Patienten, die Alkohol konsumieren, mit erhöhten GI-Komplikationen in Verbindung gebracht. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich zusätzlich bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrigen Dosen).

Hautreaktionen

Nach der Marktzulassung wurden bei Patienten, die Parecoxib erhielten, schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme, exfoliativer Dermatitis und Stevens-Johnson-Syndrom (einige davon mit tödlichem Ausgang), berichtet. Zusätzlich wurden nach der Marktzulassung bei Patienten, die Valdecoxib (den aktiven Metaboliten von Parecoxib) erhielten, tödlich verlaufende toxisch-epidermale Nekrolysen beobachtet. Dies kann auch für Parecoxib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Einige NSAR und selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für ein generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (*generalized bullous fixed drug eruption* [GBFDE]) in Verbindung gebracht. Basierend auf Berichten über andere schwerwiegende Hautreaktionen bei Exposition gegenüber Celecoxib und Valdecoxib kann es bei einer Exposition gegenüber Parecoxib zu einem DRESS-Syndrom kommen. Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im 1. Behandlungsmonat auftraten.

Vom Arzt sollten zur Kontrolle auf schwerwiegende Hautreaktionen unter der Therapie geeignete Maßnahmen, wie z. B. zusätzliche Praxistermine, getroffen werden. Die Patienten müssen angehalten werden, jede auftretende Hautveränderung umgehend Ihrem Arzt zu berichten.

Beim ersten Anzeichen eines Hautausschlags, einer Schleimhautläsion oder irgendwelcher anderer Überempfindlichkeitssymptome sollte Parecoxib abgesetzt werden. Schwerwiegende Hautreaktionen treten bekanntermaßen unter NSAR einschließlich selektiven COX-2-Hemmern und anderen Arzneimitteln auf. Jedoch scheint im Vergleich mit anderen selektiven COX-2-Hemmern die Melderate für schwerwiegende Hautreaktionen mit Valdecoxib (dem aktiven Metaboliten von Parecoxib) höher zu liegen. Für Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide könnte ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei Patienten ohne bekannte Allergie gegen Sulfonamide könnte ein Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen bestehen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden nach der Marktzulassung für Valdecoxib und Parecoxib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Reaktionen wurden bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Sulfonamide beobachtet (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Parecoxib abgesetzt werden.

Über Fälle von schwerer Hypotonie kurz nach der Parecoxib-Applikation wurde nach Markteinführung von Parecoxib berichtet. Einige dieser Fälle traten ohne weitere Symptome einer Anaphylaxie auf. Der Arzt sollte auf die Behandlung einer schweren Hypotonie vorbereitet sein.

Flüssigkeitsretention, Ödeme, renale Ereignisse

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, wurden Flüssigkeitsretention und Ödeme bei einigen Patienten beobachtet, die Parecoxib erhielten. Daher sollte Parecoxib bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, vorbestehendem Ödem oder anderen Zuständen, die für eine Flüssigkeitsretention prädisponieren oder sie verschlimmern können, nur mit Vorsicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die eine diuretische Medikation erhalten oder ein anderweitiges Risiko für eine Hypovolämie haben. Wenn es klinische Hinweise auf eine Verschlechterung des Zustands dieser Patienten gibt, sollten entsprechende Maßnahmen einschließlich des Absetzens von Parecoxib ergriffen werden.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten, die Parecoxib erhielten, über das Auftreten akuter Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die Prostaglandinsynthese-Hemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention führen kann, ist bei der Anwendung von Dynastat an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) oder Hypertonie oder bei Patienten mit beeinträchtigter Herz- oder Leberfunktion oder mit einer Neigung zur Flüssigkeitsretention Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit Dehydratation muss die Behandlung mit Dynastat mit Vorsicht begonnen werden. In diesem Fall ist es ratsam, die Patienten erst zu rehydrieren und dann mit der Dynastat-Therapie zu beginnen.

Hypertonie

Wie alle NSAR kann Parecoxib zum Auftreten einer neuen oder zur Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen. Beides kann zu einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Parecoxib sollten daher bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte während des Therapiebeginns und während der gesamten Therapiedauer engmaschig überwacht werden. Falls der Blutdruck signifikant ansteigt, sollte eine Alternativbehandlung erwogen werden.

Leberfunktionsstörung

Dynastat darf bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung mit oralen Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und oralen Antikoagulanzen erhöht das Blutungsrisiko. Dies betrifft orale Antikoagulanzen einschließlich Warfarin/ Cumarin-Derivate und neuartige orale Antikoagulanzen (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Therapie mit Antikoagulanzen muss insbesondere in den ersten Tagen nach Beginn der Dynastat-Therapie bei Patienten überwacht werden, die Warfarin oder andere Antikoagulanzen erhalten, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollten daher engmaschig auf ihre Thromboplastinzeit (INR) überwacht werden, vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung oder nach einer Änderung der Dosis von Parecoxib (siehe Abschnitt 4.4).

Dynastat hat keine Wirkung auf die durch Acetylsalicylsäure vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation oder die Blutungszeiten. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Dynastat zusammen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg) gegeben werden kann. In klinischen Studien zeigte sich – wie auch bei anderen NSAR – bei gemeinsamer Anwendung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure ein gegenüber der alleinigen Anwendung von Parecoxib erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Parecoxib mit Heparin hatte keinen Effekt auf die Pharmakodynamik von Heparin (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) verglichen mit Heparin alleine.

Die Inhibition von Prostaglandinen durch NSAR, einschließlich COX-2-Hemmer, kann die Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Betablockern und Diuretika herabsetzen. Diese Wechselwirkung ist bei Patienten zu beachten, die neben Parecoxib gleichzeitig ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Betablocker und Diuretika erhalten.

Bei älteren Patienten, volumenreduzierten Patienten (einschließlich solcher unter Diuretikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, zusammen mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, führen. Derartige Auswirkungen sind üblicherweise reversibel.

Aus diesen Gründen sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Vorsicht erfolgen. Es ist eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen, und die Notwendigkeit einer Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Begleittherapie und im Anschluss in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.

Es wird angenommen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus die nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärkt wird, und zwar durch die Wirkungen der NSAR auf die Prostaglandine der Niere. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, wenn Parecoxib mit einem dieser Arzneimittel zusammen angewendet wird.

Dynastat kann zusammen mit Opioidanalgetika gegeben werden. In klinischen Studien wurde der Tagesbedarf an bei Bedarf angewendeten Opioiden durch die gleichzeitige Gabe von Parecoxib signifikant verringert.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Parecoxib (oder seines aktiven Metaboliten Valdecoxib)

Parecoxib wird rasch zum aktiven Metaboliten Valdecoxib hydrolysiert. Beim Menschen zeigten Studien, dass Valdecoxib hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und 2C9 metabolisiert wird.

Die Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC und C_{\max}) war bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol (hauptsächlich ein CYP2C9-Hemmer) erhöht (um 62 % bzw. 19 %). Dies zeigt, dass die Parecoxib-Dosis bei Patienten, die eine Fluconazol-Therapie erhalten, reduziert werden muss.

Die Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC und C_{\max}) war bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol (CYP3A4-Hemmer) erhöht (um 38 % bzw. 24 %), jedoch sollte eine Dosisanpassung bei Patienten, die Ketoconazol erhalten, im Allgemeinen nicht notwendig sein.

Die Wirkung auf die Enzyminduktion wurde nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin oder Dexamethason kann die Metabolisierung von Valdecoxib erhöht sein.

Wirkung von Parecoxib (oder seines aktiven Metaboliten Valdecoxib) auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Eine Behandlung mit Valdecoxib (40 mg zweimal täglich über 7 Tage) führte bei Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) zu einem 3-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dynastat und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol), Vorsicht geboten.

Die Omeprazol (CYP2C19-Substrat)-Plasmaexposition von 40 mg einmal täglich war nach Anwendung von Valdecoxib 40 mg zweimal täglich für 7 Tage um 46 % erhöht, während die Plasmaexposition von Valdecoxib unverändert war. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Valdecoxib – obwohl es nicht durch CYP2C19 metabolisiert wird – ein Hemmer dieses Isoenzym sein kann. Daher ist bei der Anwendung von Dynastat zusammen mit Arzneimitteln, die bekannterweise CYP2C19-Substrate sind (z. B. Phenytoin, Diazepam oder Imipramin), Vorsicht geboten.

Bei zwei pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien an Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine stabile wöchentliche Methotrexat-Dosis (5 bis 20 mg/Woche als einzelne orale oder intramuskuläre Dosis) erhielten, hatte oral gegebenes Valdecoxib (10 mg zweimal täglich oder 40 mg zweimal täglich) eine geringe bis gar keine Wirkung auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Methotrexat. Allerdings wird zu Vorsicht geraten, wenn Methotrexat zusammen mit NSAR verabreicht wird, da die Gabe von NSAR zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methotrexat führen kann. Eine angemessene Überwachung der Methotrexat-bedingten Toxizität sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib und Methotrexat in Erwägung gezogen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib und Lithium führte zu einer signifikanten Abnahme der Serumclearance (25 %) und der renalen Clearance (30 %) von Lithium mit einer um 34 % höheren Serumexposition im Vergleich zu Lithium alleine. Die Serumkonzentration von Lithium muss bei Patienten, die Lithium erhalten, zu Beginn oder bei einer Änderung der Parecoxib-Therapie engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib und Glibenclamid (CYP3A4-Substrat) hatte weder einen Einfluss auf die Pharmakokinetik (Exposition) noch auf die Pharmakodynamik (Blutzucker- und Insulinspiegel) von Glibenclamid.

Injizierbare Anästhetika

Die gleichzeitige i.v.-Anwendung von 40 mg Parecoxib und Propofol (CYP2C9-Substrat) oder Midazolam (CYP3A4-Substrat) beeinflusste weder die Pharmakokinetik (Metabolismus und Exposition) noch die Pharmakodynamik (Wirkungen auf das EEG, psychomotorische Tests und Aufwachen aus Sedierung) von i.v. appliziertem Propofol oder i.v. appliziertem Midazolam. Darüber hinaus führte die gleichzeitige Gabe von Valdecoxib zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die hepatische oder intestinale CYP3A4-vermittelte Metabolisierung von oral eingenommenem Midazolam. Die intravenöse Anwendung von 40 mg Parecoxib zeigte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von entweder i.v. appliziertem Fentanyl oder i.v. appliziertem Alfentanil (CYP3A4-Substrate).

Inhalierbare Anästhetika

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei Operationsstudien, in denen Parecoxib präoperativ angewendet wurde, ergab sich kein Hinweis auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen verabreichtem Parecoxib und den inhalierbaren Anästhetika Lachgas und Isofluran (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Parecoxib bei Schwangeren oder während des Geburtsvorgangs vor. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich jedoch nachteilig auf die Schwangerschaft auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühphase der Schwangerschaft hin. Bei Tieren konnte nachgewiesen werden, dass die Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern einschließlich Parecoxib zu erhöhten Verlusten vor und nach der Einnistung und erhöhter embryofetaler Letalität (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3) führt. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dynastat ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dieses kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im 2. Trimenon der Schwangerschaft berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung zurückbildete. Daher sollte Dynastat während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Dynastat von Frauen, die schwanger werden möchten, oder während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Dynastat ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus erwogen werden. Dynastat sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus den folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus sowie pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

Zudem können die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft den folgenden Risiken ausgesetzt sein:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit und aggregationshemmende Wirkung, die auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führen kann

Folglich ist Dynastat im 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Die Verabreichung einer Einzeldosis Parecoxib an stillende Frauen nach einem Kaiserschnitt führte zum Übergang einer relativ geringen Menge Parecoxib und seines aktiven Metaboliten Valdecoxib in die Muttermilch, woraus sich eine niedrige relative Dosis für den Säugling ergab (etwa 1 % der gewichtsadaptierten mütterlichen Dosis). Dynastat darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Dynastat bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.3).

Aufgrund des Wirkmechanismus kann die Anwendung von NSAR den Eisprung verzögern oder verhindern, was bei manchen Frauen mit reversibler Infertilität verbunden war. Bei Frauen, die

Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen die Ursachen einer Infertilität untersucht werden, sollte ein Absetzen von NSAR einschließlich Dynastat erwogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die sich unter Behandlung mit Dynastat benommen, schwindelig oder schläfrig fühlen, dürfen weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung von Dynastat ist Übelkeit. Die schwersten Reaktionen treten gelegentlich bis selten auf und umfassen kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und ausgeprägte Hypotonie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Angioödem und schwerwiegende Hautreaktionen. Nach koronaren Bypass-Operationen haben Patienten, denen Dynastat verabreicht wird, ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko für z. B. kardiovaskuläre/thromboembolische Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall/ TIA, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen, siehe Abschnitte 4.3 und 5.1), tiefe chirurgische Infektionen oder Komplikationen bei der sternalen Wundheilung.

Nebenwirkungstabelle

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in 28 placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten berichtet, die Parecoxib erhielten (n = 5402). Berichte aus den Erfahrungen nach der Markteinführung werden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben, da deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit der MedDRA-Terminologie und nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
	Pharyngitis, alveoläre Otitis	abnormale seröse Wunddrainage im Sternum, Wundinfektion		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
	postoperative Anämie	Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
			anaphylaktoide Reaktion	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Hypokaliämie	Anorexie, Hyperglykämie		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
	Agitation, Schlaflosigkeit			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
	Hypästhesie, Schwindelgefühl	zerebrovaskuläre Störungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Ohrenschmerzen		

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>				
		Myokardinfarkt, Bradykardie		Kreislaufkollaps, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Hypertonie, Hypotonie	Hypertonie (verschlechtert), orthostatische Hypotonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	respiratorische Insuffizienz	Lungenembolie		Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Nausea	Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	gastroduodenale Ulzera, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit, ungewöhnliche gastrointestinale Geräusche	Pankreatitis, Ösophagitis, Mundödem (periorale Schwellungen)	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Pruritus, Hyperhidrose	Ekchymose, Exanthem, Urtikaria		Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen	Arthralgie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
	Oligurie		akute Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	periphere Ödeme	Asthenie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle		Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen und Angioödem
<i>Untersuchungen</i>				
	erhöhtes Kreatinin im Blut	erhöhte Blutkreatinphosphokinase-Werte, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase-Werte, SGOT erhöht, SGPT erhöht, erhöhte Blut- Harnstoff-Stickstoff- Werte		
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				
		Komplikationen nach einem Eingriff (Haut)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurde eine toxisch-epidermale Nekrolyse unter Valdecoxib beobachtet, die auch bei Parecoxib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Weiterhin wurden die folgenden seltenen schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit NSAR beobachtet, die auch für Parecoxib nicht ausgeschlossen werden können: Bronchospasmen und Hepatitis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Parecoxib wurden Nebenwirkungen berichtet, die auch bei den empfohlenen Dosierungen von Parecoxib beschrieben wurden.

Patienten sollen im Falle einer akuten Überdosierung symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib. Valdecoxib wird durch Hämodialyse nicht entfernt. Diurese oder Alkalisierung des Urins sind aufgrund der hohen Proteinbindung von Valdecoxib nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinflammatorische und antirheumatische Arzneimittel, Coxibe
ATC-Code: M01AH04

Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib. Valdecoxib ist ein innerhalb des klinischen Dosisbereichs selektiver COX-2-Hemmer. Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde die COX-2 in Geweben um Magenulzera gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher noch nicht geklärt.

Parecoxib wurde bisher bei einer Reihe größerer und kleinerer Operationen angewendet. Die Wirksamkeit von Dynastat wurde in Schmerzstudien bei Dental-, gynäkologischen (Hysterektomie), orthopädischen (Knie- und Hüftersatz) und koronaren Bypass-Operationen nachgewiesen. Der erste wahrnehmbare analgetische Effekt trat nach 7 bis 13 Minuten ein, mit einer klinisch bedeutsamen Analgesie nach 23 bis 39 Minuten und einem Wirkungsoptimum innerhalb von 2 Stunden nach Gabe von Einzeldosen von 40 mg i.v. oder i.m. Das Ausmaß des analgetischen Effektes einer 40-mg-Dosis

war vergleichbar mit der Gabe von 60 mg Ketorolac i.m. oder 30 mg Ketorolac i.v. Nach Gabe einer Einmaldosis war die Dauer der Analgesie abhängig von der Dosis und dem klinischen Schmerzmodell und hielt zwischen 6 und über 12 Stunden an.

Anwendung von Parecoxib über 3 Tage hinaus

Die meisten Studien waren für eine Gabe von Parecoxib über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen konzipiert. Die Daten aus 3 randomisierten, placebokontrollierten Studien, bei denen laut Prüfplan eine Behandlung mit Parecoxib über 3 Tage hinaus zulässig war, wurden zusammengefasst und analysiert. In der zusammengefassten (gepoolten) Analyse von 676 Patienten erhielten 318 Placebo und 358 Parecoxib. Von den mit Parecoxib behandelten Patienten erhielten 317 Patienten Parecoxib bis zu 4 Tage lang, 32 Patienten bis zu 5 Tage lang und nur 8 Patienten wurden bis zu 6 Tage lang und 1 Patient 7 oder mehr Tage behandelt. Von den mit Placebo behandelten Patienten erhielten 270 Patienten Placebo bis zu 4 Tage lang, 43 Patienten bis zu 5 Tage lang und nur 3 Patienten wurden bis zu 6 Tage lang und 2 Patienten 7 oder mehr Tage behandelt. Die demografischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar. Die mittlere (Standardabweichung) Dauer der Behandlung betrug 4,1 (0,4) Tage bei Parecoxib und 4,2 (0,5) Tage bei Placebo; der Bereich betrug 4 bis 7 Tage bei Parecoxib und 4 bis 9 Tage bei Placebo. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die 4 bis 7 Tage lang (mediane Dauer 4 Tage) Parecoxib erhielten, war nach Behandlungstag 3 gering und mit Placebo vergleichbar.

Opioid sparende Wirkungen

In einer placebokontrollierten Studie bei orthopädischen und allgemein chirurgischen Eingriffen (n = 1050) erhielten die Patienten initial Dynastat in einer parenteralen Dosis von 40 mg i.v. gefolgt von 20 mg zweimal täglich über mindestens 72 Stunden, und zwar zusätzlich zu einer Standardtherapie, die auch Opiode zur patientenkontrollierten Analgesie umfasste. An den Tagen 2 und 3 verringerte sich der Opioidverbrauch unter der Therapie mit Dynastat um 7,2 mg und 2,8 mg (37 % und 28 %). Dieser verminderte Opioidverbrauch ging mit einem signifikanten Rückgang der von Patienten berichteten opioidbedingten Begleitsymptome einher. Es zeigte sich eine zusätzliche Schmerzlinderung im Vergleich zur Monotherapie mit Opioiden. Weitere Studien bei anderen chirurgischen Eingriffen erbrachten ähnliche Ergebnisse. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Opioiden zu einer geringeren Gesamtnebenwirkungsrate von Parecoxib im Vergleich mit Placebo kommt.

Gastrointestinale Studien

In Kurzzeitstudien (7 Tage) war die Inzidenz von endoskopisch feststellbaren gastroduodenalen Ulzera bzw. Erosionen bei jungen und älteren (≥ 65 Jahre) Probanden, die Dynastat (5 bis 21 %) erhalten hatten, – obwohl höher als bei Placebo (5 bis 12 %) – statistisch signifikant niedriger als die Inzidenz, die unter NSAR (66 bis 90 %) beobachtet wurde.

Postoperative CABG-Studien zur Verträglichkeit

Zusätzlich zur routinemäßigen Erfassung von unerwünschten Ereignissen wurden im Voraus definierte Ereigniskategorien, die von einem unabhängigen Expertengremium bewertet wurden, in zwei placebokontrollierten Studien zur Verträglichkeit untersucht. Dabei erhielten die Patienten Parecoxib über mindestens 3 Tage und wurden danach für 10 bis 14 Tage auf orales Valdecoxib umgestellt. Während der Behandlung erhielten alle Patienten eine analgetische Standardtherapie. Bei beiden CABG-Studien erhielten die Patienten vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer niedrigdosierte Acetylsalicylsäure.

Die erste CABG-Studie war eine 14-tägige placebokontrollierte Doppelblindstudie. Die Patienten wurden mindestens 3 Tage lang mit zweimal täglich 40 mg Parecoxib i.v. gefolgt von zweimal täglich 40 mg Valdecoxib (Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe: n = 311) oder mit Placebo/Placebo (n = 151) behandelt. Es wurden 9 im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre/thromboembolische Ereignisse; Perikarditis; erstmaliges Auftreten oder Exazerbation einer Herzinsuffizienz; Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; größere Blutungen außerhalb des GI-Trakts; Infektionen; nichtinfektiöse Lungenbeschwerden und Tod). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe ergab sich in der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe sowohl für die Phase der i.v.-Gabe (0,0 % vs. 2,2 %) wie auch über die

gesamte Studiendauer (1,3 % vs. 4,8 %) eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Inzidenz an kardiovaskulären/ thromboembolischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Ischämie, zerebrovaskuläre Ereignisse, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie). Postoperative Wundheilungsstörungen (zumeist sternale Wundheilung) wurden unter der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlung häufiger beobachtet.

In der zweiten CABG-Studie wurden 4 im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre/ thromboembolische Ereignisse; Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen/ Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen). Innerhalb von 24 Stunden nach ihrer CABG-Operation wurden die Patienten in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib i.v. gefolgt von 20 mg i.v. alle 12 Stunden über mindestens 3 Tage und anschließend orales Valdecoxib (20 mg alle 12 Stunden) für den Rest der 10-tägigen Behandlungszeit ($n = 544$); zunächst i.v. Placebo, dann orales Valdecoxib ($n = 544$); zunächst i.v. Placebo gefolgt von oralem Placebo ($n = 548$). Im Vergleich zur Placebo/Placebo-Gruppe (0,5 %) wurden in der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe (2,0 %) signifikant ($p = 0,033$) mehr Ereignisse der Kategorie „kardiovaskulär/ thromboembolisch“ beobachtet. Die Behandlung mit Placebo und Valdecoxib war im Vergleich mit der Placebo/Placebo-Behandlung ebenfalls mit einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer/ thromboembolischer Ereignisse verbunden, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Drei der insgesamt sechs kardiovaskulären/ thromboembolischen Ereignisse in der Placebo/Valdecoxib-Gruppe traten während der Placebo-Behandlung auf. Diese Patienten erhielten kein Valdecoxib. Die im Voraus definierten Ereignisse, die in allen drei Behandlungsgruppen am häufigsten auftraten, betrafen die Kategorie „postoperative Wundheilungsstörungen“ und schlossen tiefe Infektionen von Operationswunden und Komplikationen bei der sternalen Wundheilung ein.

Bei keiner der im Voraus definierten anderen Ereigniskategorien (Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Allgemeinchirurgische Eingriffe

In einer großen ($n = 1050$) Studie bei überwiegend orthopädischen/ allgemein chirurgischen Eingriffen erhielten die Patienten entweder zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib i.v., dann mindestens 3 Tage lang 20 mg Parecoxib i.v. alle 12 Stunden, gefolgt von 20 mg Parecoxib oral alle 12 Stunden für den Rest der insgesamt 10-tägigen Behandlungszeit ($n = 525$) oder Placebo i.v. gefolgt von oralem Placebo ($n = 525$). Bei diesen postoperativen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied im allgemeinen Verträglichkeitsprofil (einschließlich der 4 oben in der 2. CABG-Studie im Voraus definierten Nebenwirkungskategorien) zwischen der Parecoxib/Valdecoxib- und der Placebo-Behandlung.

Thrombozytenstudien

In einer Reihe von kleinen Studien mit mehrmaliger Gabe an junge und ältere Probanden hatte die Gabe von 20 oder 40 mg Dynastat zweimal täglich keine Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation oder Blutung – verglichen zu Placebo. Bei jungen Probanden hatte die Gabe von 40 mg Dynastat zweimal täglich keinen klinisch signifikanten Effekt auf die durch Acetylsalicylsäure vermittelte Hemmung der Thrombozytenfunktion (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v.- oder i.m.-Injektion wird Parecoxib durch enzymatische Hydrolyse in der Leber schnell zu Valdecoxib, der pharmakologisch aktiven Substanz, umgewandelt.

Resorption

Die durch Messung der Gesamtplasmakonzentration (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{\max}) bestimmte Valdecoxib-Exposition ist nach Gabe von Einzeldosen von Dynastat im klinischen Dosisbereich in etwa linear. Die AUC und C_{\max} sind nach zweimal täglicher Gabe von bis zu 50 mg i.v. und bis zu 20 mg i.m. linear. Die Steady-State-Plasmakonzentration von Valdecoxib wurde bei zweimal täglicher Gabe innerhalb von 4 Tagen erreicht.

Nach i.v.- oder i.m.-Gabe von Einzeldosen von 20 mg Parecoxib wird C_{\max} von Valdecoxib nach ungefähr 30 Minuten bzw. ungefähr 1 Stunde erreicht. Die Valdecoxib-Exposition war in Hinblick auf AUC und C_{\max} nach i.v.- und i.m.-Anwendung vergleichbar. Die Parecoxib-Exposition war in Hinblick auf AUC nach i.v.- oder i.m.-Anwendung vergleichbar. Die durchschnittliche C_{\max} von Parecoxib war nach i.m.-Gabe niedriger im Vergleich zur i.v.-Bolusgabe, was auf eine langsame extravaskuläre Resorption nach i.m.-Gabe zurückzuführen ist. Diese Abnahme wird als nicht klinisch relevant erachtet, da die C_{\max} von Valdecoxib vergleichbar ist, unabhängig von einer i.v.- oder i.m.-Gabe von Parecoxib.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valdecoxib nach i.v.-Gabe beträgt ungefähr 55 Liter. Die Plasma-proteinbindung beträgt in dem mit der empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag erreichten Konzentrationsbereich ungefähr 98 %. Valdecoxib, nicht aber Parecoxib, wird extensiv an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Parecoxib wird *in vivo* schnell und nahezu vollständig in Valdecoxib und Propionsäure umgewandelt, mit einer Plasmahalbwertszeit von ungefähr 22 Minuten. Die Elimination von Valdecoxib erfolgt über einen ausgeprägten Leberstoffwechsel und schließt verschiedene Abbauwege ein, einschließlich über die Isoenzyme Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und CYP2C9 und die CYP-unabhängige Glukuronidierung (etwa 20 %) der Sulfonamid-Untereinheit. Ein hydrolysiertes Metabolit von Valdecoxib (über den CYP-Abbauweg), der im menschlichen Plasma gefunden wurde, ist ein aktiver COX-2-Hemmer. Er stellt ungefähr 10 % der Valdecoxib-Konzentration dar; wegen der niedrigen Konzentration dieses Metaboliten ist nicht zu erwarten, dass dieser Metabolit nach Gabe therapeutischer Dosen von Parecoxib eine klinisch signifikante Wirkung hat.

Elimination

Valdecoxib wird über den Leberstoffwechsel eliminiert, wobei weniger als 5 % des Wirkstoffs unverändert im Urin gefunden werden. Es wird kein unverändertes Parecoxib im Urin und nur Spuren in den Fäzes gefunden. Ungefähr 70 % der Dosis werden in Form von inaktiven Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Plasmaclearance (CL_p) von Valdecoxib beträgt ca. 6 l/h. Nach i.v.- oder i.m.-Gabe von Parecoxib beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Valdecoxib ungefähr 8 Stunden.

Ältere Patienten

Dynastat wurde in Rahmen von Pharmakokinetik- und Therapiestudien an 335 älteren Patienten (65 bis 96 Jahre) angewendet. Bei gesunden älteren Freiwilligen war die tatsächliche Clearance von Valdecoxib nach oraler Anwendung verringert, was, verglichen mit gesunden jungen Freiwilligen, zu einer ungefähr 40 % höheren Plasmaexposition (AUC) von Valdecoxib führte. Bezogen auf das Körpergewicht war die Steady-State-Plasmakonzentration von Valdecoxib bei älteren Frauen ca. 16 % höher als bei älteren Männern (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei i.v.-Anwendung von 20 mg Dynastat an Patienten mit verschiedenen Graden von Nierenfunktionsstörung wurde Parecoxib schnell aus dem Plasma entfernt. Da die Exkretion über den Urin kein entscheidender Eliminationsweg für Valdecoxib ist, wurde keine Veränderung der Valdecoxib-Clearance beobachtet, nicht einmal bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder bei Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Mäßige Leberfunktionsstörungen führen nicht zu einer Reduktion oder Erhöhung der Umwandlungsrate von Parecoxib zu Valdecoxib. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) soll die Behandlung mit der Hälfte der empfohlenen Dosis von Dynastat begonnen werden und die maximale Tagesdosis soll auf 40 mg reduziert werden, da die Valdecoxib-Expositionen bei diesen Patienten mehr als doppelt so hoch (130 % höher) waren. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von

Dynastat bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe mit der 2-fachen maximalen Humanexposition von Parecoxib lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Jedoch entsprach bei den Studien zur chronischen Toxizität an Hunden und Ratten die systemische Exposition von Valdecoxib (der aktive Metabolit von Parecoxib) in etwa dem 0,8-Fachen der systemischen Exposition bei älteren Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Tagesmaximaldosis von 80 mg. Höhere Dosen waren mit einer Verschlechterung und verzögerten Heilung von Hautinfektionen verknüpft, einem Effekt, der wahrscheinlich mit einer COX-2-Inhibition assoziiert ist.

In Studien zur Reproduktionstoxizität traten Verluste nach Einnistung, Resorptionen und eine verringerte Gewichtszunahme beim Fötus bei Dosen auf, die bei Studien an Kaninchen keine maternale Toxizität zeigten. An Ratten wurde keine Wirkung von Parecoxib auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Die Wirkungen von Parecoxib in der Spätphase der Trächtigkeit oder in der prä- und postnatalen Phase wurden nicht untersucht.

Die Einmalgabe von Parecoxib i.v. an laktierenden Ratten ergab in der Milch Konzentrationen an Parecoxib, Valdecoxib und einem aktiven Metaboliten des Valdecoxib vergleichbar mit denjenigen des mütterlichen Plasmas.

Das kanzerogene Potenzial von Parecoxib wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat
Phosphorsäure und/ oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dynastat und Opioide sollten nicht zusammen in derselben Spritze gegeben werden.

Die Verwendung von Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung zum Auflösen hat zur Folge, dass Parecoxib aus der Lösung ausfällt, und wird daher **nicht** empfohlen.

Die Verwendung von sterilem Wasser für Injektionszwecke wird **nicht** empfohlen, da die daraus hergestellte Lösung nicht isoton ist.

Nach Rekonstitution

Dynastat darf nicht in den Infusionsschlauch eines anderen Arzneimittels injiziert werden. Der Infusionsschlauch muss vor und nach der Dynastat-Injektion genügend lange mit einer kompatiblen Lösung (siehe Abschnitt 6.6) gespült werden.

Die Injektion des rekonstituierten Arzneimittels in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht unter Abschnitt 6.6 aufgelistet sind, wird nicht empfohlen, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer des nicht rekonstituierten Arzneimittels beträgt 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, die nicht im Kühlschrank gelagert oder eingefroren werden sollte, wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Daher sind 24 Stunden für das rekonstituierte Arzneimittel als maximale Haltbarkeitsdauer anzusehen. Trotzdem sollte die rekonstituierte Lösung aufgrund des Risikos einer mikrobiologischen Verunreinigung bei Injektionszubereitungen sofort verwendet werden, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Ist dies nicht der Fall, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25 °C betragen sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (5 ml) aus farblosem Typ-I-Glas mit einem Stopfen aus Butylkautschuk, verschlossen mit einem violetten Polypropylen-Schnappverschluss auf dem Aluminiumsiegel.

Dynastat ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dynastat muss vor der Anwendung aufgelöst werden. Es ist frei von Konservierungsmitteln. Die Zubereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Lösungsmittel zur Zubereitung

Die zur Zubereitung zulässigen Lösungsmittel für Dynastat sind:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucoseinfusionslösung 50 mg/ml (5 %)
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)

Vorgehensweise bei der Zubereitung

Arbeiten Sie aseptisch, um lyophilisiertes Parecoxib (als Parecoxib) aufzulösen. Entfernen Sie den violetten Schnappverschluss, um den zentralen Bereich des Gummistopfens der Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche freizulegen. Ziehen Sie mit einer sterilen Nadel und Spritze 2 ml eines zulässigen Lösungsmittels auf und durchstechen Sie mit der Nadel den zentralen Bereich des Gummistopfens, um das Lösungsmittel in die Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche zu überführen. Lösen Sie das Pulver vollständig unter vorsichtigem Umschütteln auf und überprüfen Sie die so hergestellte Zubereitung vor deren Anwendung. Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche sollte für eine einmalige Anwendung aufgezogen werden.

Nach der Zubereitung sollte die Flüssigkeit eine klare Lösung sein. Dynastat muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Farbveränderungen geprüft werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden,

wenn eine Farbveränderung, Trübung oder Partikel festgestellt werden. Dynastat muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet oder anschließend verworfen werden (siehe Abschnitt 6.3).

Das zubereitete Produkt ist isoton.

Kompatible Lösungen bei Infusion in einen Infusionsschlauch

Nach Auflösung mit einem geeigneten Lösungsmittel darf Dynastat **nur** i.v. oder i.m. oder in einen Infusionsschlauch injiziert werden mit:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib (als 42,36 mg Parecoxib-Natrium). Nach dem Auflösen beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 ml des aufgelösten Pulvers enthalten 40 mg Parecoxib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Nach Auflösen in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält Dynastat ungefähr 0,44 mmol Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung)
Weißes bis fast weißes Pulver

Lösungsmittel: klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von postoperativen Schmerzen bei Erwachsenen

Bei der Entscheidung, einen selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg und wird intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet. Anschließend können je nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden 20 mg oder 40 mg nachdosiert werden, bis zu maximal 80 mg pro Tag.

Da unter selektiven COX-2-Hemmern mit Dosis und Anwendungsdauer das kardiovaskuläre Risiko zunehmen kann, sollte über den kürzest möglichen Behandlungszeitraum die niedrigste wirksame Tagesdosis verwendet werden. Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Opioidanalgetika

Opioidanalgetika können gemeinsam mit Parecoxib angewendet werden. Die Dosierung von Parecoxib erfolgt dabei wie im vorangegangenen Absatz beschrieben. In allen klinischen Untersuchungen wurde Parecoxib in festen Zeitintervallen appliziert, während die Opioide bei Bedarf verabreicht wurden.

Ältere Patienten

Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich. Bei älteren Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, sollte die Behandlung jedoch mit der Hälfte der empfohlenen Dynastat-Dosis begonnen und die maximale Tagesdosis auf 40 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score ≥ 10) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, daher ist die Anwendung bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 5 bis 6) ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) sollte die Dynastat-Behandlung mit Vorsicht und mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen und die Tageshöchstosis auf 40 mg reduziert werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Patienten mit einer Neigung zur Flüssigkeitsretention sollte Parecoxib mit der niedrigsten empfohlenen Dosis (20 mg) begonnen und die Nierenfunktion der Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Parecoxib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird Parecoxib bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die intravenöse Bolusinjektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch injiziert werden. Die intramuskuläre Gabe soll langsam und tief in den Muskel gespritzt werden. Zu Angaben über die Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Da es zu einer Ausfällung kommen kann, wenn Dynastat in Lösung mit anderen Arzneimitteln gemischt wird, darf es weder während der Zubereitung noch bei der Injektion mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Bei Patienten, bei denen derselbe Infusionsschlauch auch zur Injektion eines anderen Arzneimittels verwendet werden soll, muss dieser vor und nach der Dynastat-Injektion ausreichend mit einer kompatiblen Lösung gespült werden.

Nach Zubereitung mit einem geeigneten Lösungsmittel darf Dynastat **nur** i.v. oder i.m. oder in demselben Infusionsschlauch verabreicht werden mit:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Die Injektion in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht oben aufgelistet sind, wird **nicht** empfohlen, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- schwerwiegende allergische Arzneimittelreaktionen jeder Art in der Anamnese, besonders Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), toxisch-epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, oder Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen
- Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2-Hemmern mit Bronchospasmus, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.
- 3. Schwangerschaftstrimenon und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3)
- schwere Leberfunktionsstörungen (Serumalbumin < 25 g/l oder Child-Pugh-Score ≥ 10)
- entzündliche Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz (NYHA II bis IV)
- Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1)
- klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/ oder zerebrovaskuläre Erkrankungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Dynastat liegen klinische Erfahrungen nach zahnchirurgischen Operationen, orthopädischen, gynäkologischen Operationen (hauptsächlich Hysterektomie) und nach koronaren Bypass-Operationen vor. Für andere Eingriffe, z. B. gastrointestinale oder urologische Operationen, gibt es begrenzte Erfahrungen (siehe Abschnitt 5.1).

Andere Anwendungsarten als intravenös oder intramuskulär (z. B. intraartikulär, intrathekal) wurden nicht geprüft und sollten nicht zur Anwendung kommen.

Aufgrund der Möglichkeit von verstärkten Nebenwirkungen bei höheren Dosen von Parecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR sollte bei Patienten, die mit Parecoxib behandelt werden, nach einer Dosiserhöhung eine entsprechende Kontrolle erfolgen. Falls sich keine verbesserte Wirksamkeit feststellen lässt, sollten andere therapeutische Möglichkeiten erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der nachfolgend beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Parecoxib-Therapie erwogen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Langzeitanwendung wurden COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer und thrombotischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Es konnte bisher weder das genaue Risiko einer Einzeldosis noch die Therapiedauer, die mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, bestimmt werden.

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Parecoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Im Falle von klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung des spezifischen Krankheitszustands bei diesen Patienten sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Parecoxib in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). Abgesehen von koronaren Bypass-Operationen (CABG) ist Dynastat bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht

untersucht worden. Studien zu anderen Arten von chirurgischen Eingriffen außer CABG schlossen nur Patienten mit dem American Society of Anesthesiology (ASA)-Status I bis III ein.

Acetylsalicylsäure und andere NSAR

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dynastat mit Warfarin und anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Parecoxib mit anderen NSAR als niedrigdosierte Acetylsalicylsäure sollte vermieden werden.

Dynastat kann Fieber und andere Zeichen einer Entzündung maskieren (siehe Abschnitt 5.1). Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und in nichtklinischen Studien mit Dynastat wurde in Einzelfällen eine Verschlimmerung von Weichteilinfektionen beschrieben (siehe Abschnitt 5.3). Die Operationswunde bei Patienten, die mit Dynastat behandelt werden, sollte sehr sorgfältig auf Anzeichen einer Infektion beobachtet werden.

Gastrointestinale Ereignisse

Unter Parecoxib wurden gastrointestinale (GI) Komplikationen (Perforationen, Ulzera und Blutungen [PUBs]) beobachtet, einige von ihnen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten; bei älteren Patienten, bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzeration und gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure anwenden. Die NSAR-Klasse wird auch bei der gleichzeitigen Anwendung mit Glukokortikoiden, selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, anderen Thrombozytenfunktionshemmern, anderen NSAR oder bei Patienten, die Alkohol konsumieren, mit erhöhten GI-Komplikationen in Verbindung gebracht. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich zusätzlich bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib und Acetylsalicylsäure (auch bei niedrigen Dosen).

Hautreaktionen

Nach der Marktzulassung wurden bei Patienten, die Parecoxib erhielten, schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme, exfoliativer Dermatitis und Stevens-Johnson-Syndrom (einige davon mit tödlichem Ausgang), berichtet. Zusätzlich wurden nach der Marktzulassung bei Patienten, die Valdecoxib (den aktiven Metaboliten von Parecoxib) erhielten, tödlich verlaufende toxisch-epidermale Nekrolysen beobachtet. Dies kann auch für Parecoxib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Einige NSAR und selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für ein generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (generalized *bullous fixed drug eruption* [GBFDE]) in Verbindung gebracht. Basierend auf Berichten über andere schwerwiegende Hautreaktionen bei Exposition gegenüber Celecoxib und Valdecoxib kann es bei einer Exposition gegenüber Parecoxib zu einem DRESS-Syndrom kommen. Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im 1. Behandlungsmonat auftraten.

Vom Arzt sollten zur Kontrolle auf schwerwiegende Hautreaktionen unter der Therapie geeignete Maßnahmen, wie z. B. zusätzliche Praxistermine, getroffen werden. Die Patienten müssen angehalten werden, jede auftretende Hautveränderung umgehend Ihrem Arzt zu berichten.

Beim ersten Anzeichen eines Hautausschlags, einer Schleimhautläsion oder irgendwelcher anderer Überempfindlichkeitssymptome sollte Parecoxib abgesetzt werden. Schwerwiegende Hautreaktionen treten bekanntermaßen unter NSAR einschließlich selektiven COX-2-Hemmern und anderen Arzneimitteln auf. Jedoch scheint im Vergleich mit anderen selektiven COX-2-Hemmern die Melderate für schwerwiegende Hautreaktionen mit Valdecoxib (dem aktiven Metaboliten von Parecoxib) höher zu liegen. Für Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide könnte ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen bestehen (siehe Abschnitt 4.3). Auch bei Patienten ohne bekannte Allergie gegen Sulfonamide könnte ein Risiko für schwerwiegende Hautreaktionen bestehen.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und Angioödem) wurden nach der Marktzulassung für Valdecoxib und Parecoxib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Reaktionen wurden bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf Sulfonamide beobachtet (siehe Abschnitt 4.3). Beim ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Parecoxib abgesetzt werden.

Über Fälle von schwerer Hypotonie kurz nach der Parecoxib-Applikation wurde nach Markteinführung von Parecoxib berichtet. Einige dieser Fälle traten ohne weitere Symptome einer Anaphylaxie auf. Der Arzt sollte auf die Behandlung einer schweren Hypotonie vorbereitet sein.

Flüssigkeitsretention, Ödeme, renale Ereignisse

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Prostaglandinsynthese hemmen, wurden Flüssigkeitsretention und Ödeme bei einigen Patienten beobachtet, die Parecoxib erhielten. Daher sollte Parecoxib bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, vorbestehendem Ödem oder anderen Zuständen, die für eine Flüssigkeitsretention prädisponieren oder sie verschlimmern können, nur mit Vorsicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die eine diuretische Medikation erhalten oder ein anderweitiges Risiko für eine Hypovolämie haben. Wenn es klinische Hinweise auf eine Verschlechterung des Zustands dieser Patienten gibt, sollten entsprechende Maßnahmen einschließlich des Absetzens von Parecoxib ergriffen werden.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten, die Parecoxib erhielten, über das Auftreten akuter Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die Prostaglandinsynthese-Hemmung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einer vermehrten Flüssigkeitsretention führen kann, ist bei der Anwendung von Dynastat an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) oder Hypertonie oder bei Patienten mit beeinträchtigter Herz- oder Leberfunktion oder mit einer Neigung zur Flüssigkeitsretention Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit Dehydratation muss die Behandlung mit Dynastat mit Vorsicht begonnen werden. In diesem Fall ist es ratsam, die Patienten erst zu rehydrieren und dann mit der Dynastat-Therapie zu beginnen.

Hypertonie

Wie alle NSAR kann Parecoxib zum Auftreten einer neuen oder zur Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen. Beides kann zu einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Parecoxib sollten daher bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte während des Therapiebeginns und während der gesamten Therapiedauer engmaschig überwacht werden. Falls der Blutdruck signifikant ansteigt, sollte eine Alternativbehandlung erwogen werden.

Leberfunktionsstörung

Dynastat darf bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung mit oralen Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und oralen Antikoagulanzen erhöht das Blutungsrisiko. Dies betrifft orale Antikoagulanzen einschließlich Warfarin/ Cumarin-Derivate und neuartige orale Antikoagulanzen (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Therapie mit Antikoagulanzen muss insbesondere in den ersten Tagen nach Beginn der Dynastat-Therapie bei Patienten überwacht werden, die Warfarin oder andere Antikoagulanzen erhalten, da bei

diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht. Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, sollten daher engmaschig auf ihre Thromboplastinzeit (INR) überwacht werden, vor allem in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung oder nach einer Änderung der Dosis von Parecoxib (siehe Abschnitt 4.4).

Dynastat hat keine Wirkung auf die durch Acetylsalicylsäure vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation oder die Blutungszeiten. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Dynastat zusammen mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg) gegeben werden kann. In klinischen Studien zeigte sich – wie auch bei anderen NSAR – bei gemeinsamer Anwendung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure ein gegenüber der alleinigen Anwendung von Parecoxib erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Parecoxib mit Heparin hatte keinen Effekt auf die Pharmakodynamik von Heparin (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) verglichen mit Heparin alleine.

Die Inhibition von Prostaglandinen durch NSAR, einschließlich COX-2-Hemmer, kann die Wirkung von Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Betablockern und Diuretika herabsetzen. Diese Wechselwirkung ist bei Patienten zu beachten, die neben Parecoxib gleichzeitig ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Betablocker und Diuretika erhalten.

Bei älteren Patienten, volumenreduzierten Patienten (einschließlich solcher unter Diuretikatherapie) oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, zusammen mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich akuten Nierenversagens, führen. Derartige Auswirkungen sind üblicherweise reversibel.

Aus diesen Gründen sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Vorsicht erfolgen. Es ist eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen, und die Notwendigkeit einer Überwachung der Nierenfunktion sollte zu Beginn der Begleittherapie und im Anschluss in regelmäßigen Abständen beurteilt werden.

Es wird angenommen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Ciclosporin oder Tacrolimus die nierenschädigende Wirkung von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärkt wird, und zwar durch die Wirkungen der NSAR auf die Prostaglandine der Niere. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, wenn Parecoxib mit einem dieser Arzneimittel zusammen angewendet wird.

Dynastat kann zusammen mit Opioidanalgetika gegeben werden. In klinischen Studien wurde der Tagesbedarf an bei Bedarf angewendeten Opioiden durch die gleichzeitige Gabe von Parecoxib signifikant verringert.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Parecoxib (oder seines aktiven Metaboliten Valdecoxib)

Parecoxib wird rasch zum aktiven Metaboliten Valdecoxib hydrolysiert. Beim Menschen zeigten Studien, dass Valdecoxib hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und 2C9 metabolisiert wird.

Die Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC und C_{\max}) war bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol (hauptsächlich ein CYP2C9-Hemmer) erhöht (um 62 % bzw. 19 %). Dies zeigt, dass die Parecoxib-Dosis bei Patienten, die eine Fluconazol-Therapie erhalten, reduziert werden muss.

Die Valdecoxib-Plasmaexposition (AUC und C_{\max}) war bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol (CYP3A4-Hemmer) erhöht (um 38 % bzw. 24 %), jedoch sollte eine Dosisanpassung bei Patienten, die Ketoconazol erhalten, im Allgemeinen nicht notwendig sein.

Die Wirkung auf die Enzyminduktion wurde nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin oder Dexamethason kann die Metabolisierung von Valdecoxib erhöht sein.

Wirkung von Parecoxib (oder seines aktiven Metaboliten Valdecoxib) auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Eine Behandlung mit Valdecoxib (40 mg zweimal täglich über 7 Tage) führte bei Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) zu einem 3-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dynastat und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol), Vorsicht geboten.

Die Omeprazol (CYP2C19-Substrat)-Plasmaexposition von 40 mg einmal täglich war nach Anwendung von Valdecoxib 40 mg zweimal täglich für 7 Tage um 46 % erhöht, während die Plasmaexposition von Valdecoxib unverändert war. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Valdecoxib – obwohl es nicht durch CYP2C19 metabolisiert wird – ein Hemmer dieses Isoenzym sein kann. Daher ist bei der Anwendung von Dynastat zusammen mit Arzneimitteln, die bekannterweise CYP2C19-Substrate sind (z. B. Phenytoin, Diazepam oder Imipramin), Vorsicht geboten.

Bei zwei pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien an Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine stabile wöchentliche Methotrexat-Dosis (5 bis 20 mg/Woche als einzelne orale oder intramuskuläre Dosis) erhielten, hatte oral gegebenes Valdecoxib (10 mg zweimal täglich oder 40 mg zweimal täglich) eine geringe bis gar keine Wirkung auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Methotrexat. Allerdings wird zu Vorsicht geraten, wenn Methotrexat zusammen mit NSAR verabreicht wird, da die Gabe von NSAR zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Methotrexat führen kann. Eine angemessene Überwachung der Methotrexat-bedingten Toxizität sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib und Methotrexat in Erwägung gezogen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib und Lithium führte zu einer signifikanten Abnahme der Serumclearance (25 %) und der renalen Clearance (30 %) von Lithium mit einer um 34 % höheren Serumexposition im Vergleich zu Lithium alleine. Die Serumkonzentration von Lithium muss bei Patienten, die Lithium erhalten, zu Beginn oder bei einer Änderung der Parecoxib-Therapie engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib und Glibenclamid (CYP3A4-Substrat) hatte weder einen Einfluss auf die Pharmakokinetik (Exposition) noch auf die Pharmakodynamik (Blutzucker- und Insulinspiegel) von Glibenclamid.

Injizierbare Anästhetika

Die gleichzeitige i.v.-Anwendung von 40 mg Parecoxib und Propofol (CYP2C9-Substrat) oder Midazolam (CYP3A4-Substrat) beeinflusste weder die Pharmakokinetik (Metabolismus und Exposition) noch die Pharmakodynamik (Wirkungen auf das EEG, psychomotorische Tests und Aufwachen aus Sedierung) von i.v. appliziertem Propofol oder i.v. appliziertem Midazolam. Darüber hinaus führte die gleichzeitige Gabe von Valdecoxib zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die hepatische oder intestinale CYP3A4-vermittelte Metabolisierung von oral eingenommenem Midazolam. Die intravenöse Anwendung von 40 mg Parecoxib zeigte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von entweder i.v. appliziertem Fentanyl oder i.v. appliziertem Alfentanil (CYP3A4-Substrate).

Inhalierbare Anästhetika

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Bei Operationsstudien, in denen Parecoxib präoperativ angewendet wurde, ergab sich kein Hinweis auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen verabreichtem Parecoxib und den inhalierbaren Anästhetika Lachgas und Isofluran (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Parecoxib bei Schwangeren oder während des Geburtsvorgangs vor. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich jedoch nachteilig auf die Schwangerschaft auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern in der Frühphase der Schwangerschaft hin. Bei Tieren konnte nachgewiesen werden, dass die Verabreichung von Prostaglandinsynthesehemmern einschließlich Parecoxib zu erhöhten Verlusten vor und nach der Einnistung und erhöhter embryofetaler Letalität (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3) führt. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dynastat ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dieses kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im 2. Trimenon der Schwangerschaft berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung zurückbildete. Daher sollte Dynastat während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Dynastat von Frauen, die schwanger werden möchten, oder während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Dynastat ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus erwogen werden. Dynastat sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des 3. Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus den folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus sowie pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

Zudem können die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft den folgenden Risiken ausgesetzt sein:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit und aggregationshemmende Wirkung, die auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führen kann

Folglich ist Dynastat im 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Die Verabreichung einer Einzeldosis Parecoxib an stillende Frauen nach einem Kaiserschnitt führte zum Übergang einer relativ geringen Menge Parecoxib und seines aktiven Metaboliten Valdecoxib in die Muttermilch, woraus sich eine niedrige relative Dosis für den Säugling ergab (etwa 1 % der gewichtsadaptierten mütterlichen Dosis). Dynastat darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Dynastat bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.3).

Aufgrund des Wirkmechanismus kann die Anwendung von NSAR den Eisprung verzögern oder verhindern, was bei manchen Frauen mit reversibler Infertilität verbunden war. Bei Frauen, die

Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen die Ursachen einer Infertilität untersucht werden, sollte ein Absetzen von NSAR einschließlich Dynastat erwogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die sich unter Behandlung mit Dynastat benommen, schwindelig oder schläfrig fühlen, dürfen weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung von Dynastat ist Übelkeit. Die schwersten Reaktionen treten gelegentlich bis selten auf und umfassen kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und ausgeprägte Hypotonie sowie Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Angioödem und schwerwiegende Hautreaktionen. Nach koronaren Bypass-Operationen haben Patienten, denen Dynastat verabreicht wird, ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko für z. B. kardiovaskuläre/thromboembolische Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall/ TIA, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen, siehe Abschnitte 4.3 und 5.1), tiefe chirurgische Infektionen oder Komplikationen bei der sternalen Wundheilung.

Nebenwirkungstabelle

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in 28 placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten berichtet, die Parecoxib erhielten (n = 5402). Berichte aus den Erfahrungen nach der Markteinführung werden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angegeben, da deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit der MedDRA-Terminologie und nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
	Pharyngitis, alveoläre Ostitis	abnormale seröse Wunddrainage im Sternum, Wundinfektion		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
	postoperative Anämie	Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
			anaphylaktoide Reaktion	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Hypokaliämie	Anorexie, Hyperglykämie		

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
	Agitation, Schlaflosigkeit			
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
	Hypästhesie, Schwindelgefühl	zerebrovaskuläre Störungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Ohrenschmerzen		
<i>Herzerkrankungen</i>				
		Myokardinfarkt, Bradykardie		Kreislaufkollaps, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>				
	Hypertonie, Hypotonie	Hypertonie (verschlechtert), orthostatische Hypotonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
	respiratorische Insuffizienz	Lungenembolie		Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>				
Nausea	Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	gastroduodenale Ulzera, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit, ungewöhnliche gastrointestinale Geräusche	Pankreatitis, Ösophagitis, Mundödem (periorale Schwellungen)	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>				
	Pruritus, Hyperhidrose	Ekchymose, Exanthem, Urtikaria		Stevens-Johnson- Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>				
	Rückenschmerzen	Arthralgie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
	Oligurie		akute Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz

Häufigkeit der Nebenwirkungen				
Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>				
	periphere Ödeme	Asthenie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle		Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen und Angioödem
<i>Untersuchungen</i>				
	erhöhtes Kreatinin im Blut	erhöhte Blutkreatinphosphokinase-Werte, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase-Werte, SGOT erhöht, SGPT erhöht, erhöhte Blut- Harnstoff-Stickstoff-Werte		
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				
		Komplikationen nach einem Eingriff (Haut)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurde eine toxisch-epidermale Nekrolyse unter Valdecoxib beobachtet, die auch bei Parecoxib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Weiterhin wurden die folgenden seltenen schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit NSAR beobachtet, die auch für Parecoxib nicht ausgeschlossen werden können: Bronchospasmen und Hepatitis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Parecoxib wurden Nebenwirkungen berichtet, die auch bei den empfohlenen Dosierungen von Parecoxib beschrieben wurden.

Patienten sollen im Falle einer akuten Überdosierung symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib. Valdecoxib wird durch Hämodialyse nicht entfernt. Diurese oder Alkalisierung des Urins sind aufgrund der hohen Proteinbindung von Valdecoxib nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinflammatorische und antirheumatische Arzneimittel, Coxibe
ATC-Code: M01AH04

Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib. Valdecoxib ist ein innerhalb des klinischen Dosisbereichs selektiver COX-2-Hemmer. Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es

wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wurde postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanoider Mediatoren im Rahmen von Schmerzen, Entzündungen und Fieber verantwortlich ist. Offenbar spielt die COX-2 auch bei der Ovulation, der Implantation, beim Verschluss des Ductus arteriosus, der Regulierung der Nierenfunktion und Funktionen des zentralen Nervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. COX-2 könnte auch an der Abheilung von Ulzera beteiligt sein. Beim Menschen wurde die COX-2 in Geweben um Magenerkrankungen gefunden. Ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera beim Menschen ist jedoch noch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenhemmenden Aktivität zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Reaktionen von klinischer Signifikanz sein. COX-2-Hemmer reduzieren die Bildung von systemischem (und damit möglicherweise auch endotheliale) Prostacyclin, ohne das Thromboxan der Plättchen zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher noch nicht geklärt.

Parecoxib wurde bisher bei einer Reihe größerer und kleinerer Operationen angewendet. Die Wirksamkeit von Dynastat wurde in Schmerzstudien bei Dental-, gynäkologischen (Hysterektomie), orthopädischen (Knie- und Hüftersatz) und koronaren Bypass-Operationen nachgewiesen. Der erste wahrnehmbare analgetische Effekt trat nach 7 bis 13 Minuten ein, mit einer klinisch bedeutsamen Analgesie nach 23 bis 39 Minuten und einem Wirkungsoptimum innerhalb von 2 Stunden nach Gabe von Einzeldosen von 40 mg i.v. oder i.m. Das Ausmaß des analgetischen Effektes einer 40-mg-Dosis war vergleichbar mit der Gabe von 60 mg Ketorolac i.m. oder 30 mg Ketorolac i.v. Nach Gabe einer Einmaldosis war die Dauer der Analgesie abhängig von der Dosis und dem klinischen Schmerzmodell und hielt zwischen 6 und über 12 Stunden an.

Anwendung von Parecoxib über 3 Tage hinaus

Die meisten Studien waren für eine Gabe von Parecoxib über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen konzipiert. Die Daten aus 3 randomisierten, placebokontrollierten Studien, bei denen laut Prüfplan eine Behandlung mit Parecoxib über 3 Tage hinaus zulässig war, wurden zusammengefasst und analysiert. In der zusammengefassten (gepoolten) Analyse von 676 Patienten erhielten 318 Placebo und 358 Parecoxib. Von den mit Parecoxib behandelten Patienten erhielten 317 Patienten Parecoxib bis zu 4 Tage lang, 32 Patienten bis zu 5 Tage lang und nur 8 Patienten wurden bis zu 6 Tage lang und 1 Patient 7 oder mehr Tage behandelt. Von den mit Placebo behandelten Patienten erhielten 270 Patienten Placebo bis zu 4 Tage lang, 43 Patienten bis zu 5 Tage lang und nur 3 Patienten wurden bis zu 6 Tage lang und 2 Patienten 7 oder mehr Tage behandelt. Die demografischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar. Die mittlere (Standardabweichung) Dauer der Behandlung betrug 4,1 (0,4) Tage bei Parecoxib und 4,2 (0,5) Tage bei Placebo; der Bereich betrug 4 bis 7 Tage bei Parecoxib und 4 bis 9 Tage bei Placebo. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die 4 bis 7 Tage lang (mediane Dauer 4 Tage) Parecoxib erhielten, war nach Behandlungstag 3 gering und mit Placebo vergleichbar.

Opioideinsparende Wirkungen

In einer placebokontrollierten Studie bei orthopädischen und allgemein chirurgischen Eingriffen (n = 1050) erhielten die Patienten initial Dynastat in einer parenteralen Dosis von 40 mg i.v. gefolgt von 20 mg zweimal täglich über mindestens 72 Stunden, und zwar zusätzlich zu einer Standardtherapie, die auch Opioide zur patientenkontrollierten Analgesie umfasste. An den Tagen 2 und 3 verringerte sich der Opioidverbrauch unter der Therapie mit Dynastat um 7,2 mg und 2,8 mg (37 % und 28 %). Dieser verminderte Opioidverbrauch ging mit einem signifikanten Rückgang der von Patienten berichteten opioidbedingten Begleitsymptome einher. Es zeigte sich eine zusätzliche Schmerzlinderung im Vergleich zur Monotherapie mit Opioiden. Weitere Studien bei anderen chirurgischen Eingriffen erbrachten ähnliche Ergebnisse. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Opioiden zu einer geringeren Gesamtnebenwirkungsrate von Parecoxib im Vergleich mit Placebo kommt.

Gastrointestinale Studien

In Kurzzeitstudien (7 Tage) war die Inzidenz von endoskopisch feststellbaren gastroduodenalen Ulzera bzw. Erosionen bei jungen und älteren (≥ 65 Jahre) Probanden, die Dynastat (5 bis 21 %) erhalten hatten, – obwohl höher als bei Placebo (5 bis 12 %) – statistisch signifikant niedriger als die Inzidenz, die unter NSAR (66 bis 90 %) beobachtet wurde.

Postoperative CABG-Studien zur Verträglichkeit

Zusätzlich zur routinemäßigen Erfassung von unerwünschten Ereignissen wurden im Voraus definierte Ereigniskategorien, die von einem unabhängigen Expertengremium bewertet wurden, in zwei placebokontrollierten Studien zur Verträglichkeit untersucht. Dabei erhielten die Patienten Parecoxib über mindestens 3 Tage und wurden danach für 10 bis 14 Tage auf orales Valdecoxib umgestellt. Während der Behandlung erhielten alle Patienten eine analgetische Standardtherapie. Bei beiden CABG-Studien erhielten die Patienten vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer niedrigdosierte Acetylsalicylsäure.

Die erste CABG-Studie war eine 14-tägige placebokontrollierte Doppelblindstudie. Die Patienten wurden mindestens 3 Tage lang mit zweimal täglich 40 mg Parecoxib i.v. gefolgt von zweimal täglich 40 mg Valdecoxib (Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe: $n = 311$) oder mit Placebo/Placebo ($n = 151$) behandelt. Es wurden 9 im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre/ thromboembolische Ereignisse; Perikarditis; erstmaliges Auftreten oder Exazerbation einer Herzinsuffizienz; Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; größere Blutungen außerhalb des GI-Trakts; Infektionen; nichtinfektiöse Lungenbeschwerden und Tod). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe ergab sich in der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe sowohl für die Phase der i.v.-Gabe (0,0 % vs. 2,2 %) wie auch über die gesamte Studiendauer (1,3 % vs. 4,8 %) eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Inzidenz an kardiovaskulären/ thromboembolischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Ischämie, zerebrovaskuläre Ereignisse, tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie). Postoperative Wundheilungsstörungen (zumeist sternale Wundheilung) wurden unter der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlung häufiger beobachtet.

In der zweiten CABG-Studie wurden 4 im Voraus definierte Nebenwirkungskategorien untersucht (kardiovaskuläre/ thromboembolische Ereignisse; Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen/ Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen). Innerhalb von 24 Stunden nach ihrer CABG-Operation wurden die Patienten in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib i.v. gefolgt von 20 mg i.v. alle 12 Stunden über mindestens 3 Tage und anschließend orales Valdecoxib (20 mg alle 12 Stunden) für den Rest der 10-tägigen Behandlungszeit ($n = 544$); zunächst i.v. Placebo, dann orales Valdecoxib ($n = 544$); zunächst i.v. Placebo gefolgt von oralem Placebo ($n = 548$). Im Vergleich zur Placebo/Placebo-Gruppe (0,5 %) wurden in der Parecoxib/Valdecoxib-Gruppe (2,0 %) signifikant ($p = 0,033$) mehr Ereignisse der Kategorie „kardiovaskulär/ thromboembolisch“ beobachtet. Die Behandlung mit Placebo und Valdecoxib war im Vergleich mit der Placebo/Placebo-Behandlung ebenfalls mit einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer/ thromboembolischer Ereignisse verbunden, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Drei der insgesamt sechs kardiovaskulären/ thromboembolischen Ereignisse in der Placebo/Valdecoxib-Gruppe traten während der Placebo-Behandlung auf. Diese Patienten erhielten kein Valdecoxib. Die im Voraus definierten Ereignisse, die in allen drei Behandlungsgruppen am häufigsten auftraten, betrafen die Kategorie „postoperative Wundheilungsstörungen“ und schlossen tiefe Infektionen von Operationswunden und Komplikationen bei der sternalen Wundheilung ein.

Bei keiner der im Voraus definierten anderen Ereigniskategorien (Nierenfunktionsstörung/ Nierenversagen; Ulkuskomplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt; postoperative Wundheilungsstörungen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo.

Allgemeinchirurgische Eingriffe

In einer großen ($n = 1050$) Studie bei überwiegend orthopädischen/ allgemeinchirurgischen Eingriffen erhielten die Patienten entweder zunächst eine Initialdosis von 40 mg Parecoxib i.v., dann mindestens 3 Tage lang 20 mg Parecoxib i.v. alle 12 Stunden, gefolgt von 20 mg Parecoxib oral alle 12 Stunden

für den Rest der insgesamt 10-tägigen Behandlungszeit (n = 525) oder Placebo i.v. gefolgt von oralem Placebo (n = 525). Bei diesen postoperativen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied im allgemeinen Verträglichkeitsprofil (einschließlich der 4 oben in der 2. CABG-Studie im Voraus definierten Nebenwirkungskategorien) zwischen der Parecoxib/Valdecoxib- und der Placebo-Behandlung.

Thrombozytenstudien

In einer Reihe von kleinen Studien mit mehrmaliger Gabe an junge und ältere Probanden hatte die Gabe von 20 oder 40 mg Dynastat zweimal täglich keine Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation oder Blutung – verglichen zu Placebo. Bei jungen Probanden hatte die Gabe von 40 mg Dynastat zweimal täglich keinen klinisch signifikanten Effekt auf die durch Acetylsalicylsäure vermittelte Hemmung der Thrombozytenfunktion (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v.- oder i.m.-Injektion wird Parecoxib durch enzymatische Hydrolyse in der Leber schnell zu Valdecoxib, der pharmakologisch aktiven Substanz, umgewandelt.

Resorption

Die durch Messung der Gesamtplasmakonzentration (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{\max}) bestimmte Valdecoxib-Exposition ist nach Gabe von Einzeldosen von Dynastat im klinischen Dosisbereich in etwa linear. Die AUC und C_{\max} sind nach zweimal täglicher Gabe von bis zu 50 mg i.v. und bis zu 20 mg i.m. linear. Die Steady-State-Plasmakonzentration von Valdecoxib wurde bei zweimal täglicher Gabe innerhalb von 4 Tagen erreicht.

Nach i.v.-oder i.m.-Gabe von Einzeldosen von 20 mg Parecoxib wird C_{\max} von Valdecoxib nach ungefähr 30 Minuten bzw. ungefähr 1 Stunde erreicht. Die Valdecoxib-Exposition war in Hinblick auf AUC und C_{\max} nach i.v.- und i.m.-Anwendung vergleichbar. Die Parecoxib-Exposition war in Hinblick auf AUC nach i.v.- oder i.m.-Anwendung vergleichbar. Die durchschnittliche C_{\max} von Parecoxib war nach i.m.-Gabe niedriger im Vergleich zur i.v.-Bolusgabe, was auf eine langsame extravaskuläre Resorption nach i.m.-Gabe zurückzuführen ist. Diese Abnahme wird als nicht klinisch relevant erachtet, da die C_{\max} von Valdecoxib vergleichbar ist, unabhängig von einer i.v.- oder i.m.-Gabe von Parecoxib.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valdecoxib nach i.v.-Gabe beträgt ungefähr 55 Liter. Die Plasma-proteinbindung beträgt in dem mit der empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag erreichten Konzentrationsbereich ungefähr 98 %. Valdecoxib, nicht aber Parecoxib, wird extensiv an Erythrozyten gebunden.

Biotransformation

Parecoxib wird *in vivo* schnell und nahezu vollständig in Valdecoxib und Propionsäure umgewandelt, mit einer Plasmahalbwertszeit von ungefähr 22 Minuten. Die Elimination von Valdecoxib erfolgt über einen ausgeprägten Leberstoffwechsel und schließt verschiedene Abbauewege ein, einschließlich über die Isoenzyme Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und CYP2C9 und die CYP-unabhängige Glukuronidierung (etwa 20 %) der Sulfonamid-Untereinheit. Ein hydrolysiertes Metabolit von Valdecoxib (über den CYP-Abbaueweg), der im menschlichen Plasma gefunden wurde, ist ein aktiver COX-2-Hemmer. Er stellt ungefähr 10 % der Valdecoxib-Konzentration dar; wegen der niedrigen Konzentration dieses Metaboliten ist nicht zu erwarten, dass dieser Metabolit nach Gabe therapeutischer Dosen von Parecoxib eine klinisch signifikante Wirkung hat.

Elimination

Valdecoxib wird über den Leberstoffwechsel eliminiert, wobei weniger als 5 % des Wirkstoffs unverändert im Urin gefunden werden. Es wird kein unverändertes Parecoxib im Urin und nur Spuren

in den Fäzes gefunden. Ungefähr 70 % der Dosis werden in Form von inaktiven Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Plasmaclearance (CL_p) von Valdecoxib beträgt ca. 6 l/h. Nach i.v.- oder i.m.-Gabe von Parecoxib beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Valdecoxib ungefähr 8 Stunden.

Ältere Patienten

Dynastat wurde in Rahmen von Pharmakokinetik- und Therapiestudien an 335 älteren Patienten (65 bis 96 Jahre) angewendet. Bei gesunden älteren Freiwilligen war die tatsächliche Clearance von Valdecoxib nach oraler Anwendung verringert, was, verglichen mit gesunden jungen Freiwilligen, zu einer ungefähr 40 % höheren Plasmaexposition (AUC) von Valdecoxib führte. Bezogen auf das Körpergewicht war die Steady-State-Plasmakonzentration von Valdecoxib bei älteren Frauen ca. 16 % höher als bei älteren Männern (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei i.v.-Anwendung von 20 mg Dynastat an Patienten mit verschiedenen Graden von Nierenfunktionsstörung wurde Parecoxib schnell aus dem Plasma entfernt. Da die Exkretion über den Urin kein entscheidender Eliminationsweg für Valdecoxib ist, wurde keine Veränderung der Valdecoxib-Clearance beobachtet, nicht einmal bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder bei Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Mäßige Leberfunktionsstörungen führen nicht zu einer Reduktion oder Erhöhung der Umwandlungsrate von Parecoxib zu Valdecoxib. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Score 7 bis 9) soll die Behandlung mit der Hälfte der empfohlenen Dosis von Dynastat begonnen werden und die maximale Tagesdosis soll auf 40 mg reduziert werden, da die Valdecoxib-Expositionen bei diesen Patienten mehr als doppelt so hoch (130 % höher) waren. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Dynastat bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe mit der 2-fachen maximalen Humanexposition von Parecoxib lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Jedoch entsprach bei den Studien zur chronischen Toxizität an Hunden und Ratten die systemische Exposition von Valdecoxib (der aktive Metabolit von Parecoxib) in etwa dem 0,8-Fachen der systemischen Exposition bei älteren Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Tagesmaximaldosis von 80 mg. Höhere Dosen waren mit einer Verschlechterung und verzögerten Heilung von Hautinfektionen verknüpft, einem Effekt, der wahrscheinlich mit einer COX-2-Inhibition assoziiert ist.

In Studien zur Reproduktionstoxizität traten Verluste nach Einnistung, Resorptionen und eine verringerte Gewichtszunahme beim Fötus bei Dosen auf, die bei Studien an Kaninchen keine maternale Toxizität zeigten. An Ratten wurde keine Wirkung von Parecoxib auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Die Wirkungen von Parecoxib in der Spätphase der Trächtigkeit oder in der prä- und postnatalen Phase wurden nicht untersucht.

Die Einmalgabe von Parecoxib i.v. an laktierenden Ratten ergab in der Milch Konzentrationen an Parecoxib, Valdecoxib und einem aktiven Metaboliten des Valdecoxib vergleichbar mit denjenigen des mütterlichen Plasmas.

Das kanzerogene Potenzial von Parecoxib wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Dinatriumhydrogenphosphat

Phosphorsäure und/ oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel

Natriumchlorid

Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dynastat und Opioide sollten nicht zusammen in derselben Spritze gegeben werden.

Die Verwendung von Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung zum Auflösen hat zur Folge, dass Parecoxib aus der Lösung ausfällt, und wird daher **nicht** empfohlen.

Die Verwendung von sterilem Wasser für Injektionszwecke wird **nicht** empfohlen, da die daraus hergestellte Lösung nicht isoton ist.

Nach Rekonstitution

Dynastat darf nicht in den Infusionsschlauch eines anderen Arzneimittels injiziert werden. Der Infusionsschlauch muss vor und nach der Dynastat-Injektion genügend lange mit einer kompatiblen Lösung (siehe Abschnitt 6.6) gespült werden.

Die Injektion des rekonstituierten Arzneimittels in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht unter Abschnitt 6.6 aufgelistet sind, wird **nicht** empfohlen, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer des nicht rekonstituierten Arzneimittels beträgt 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, die nicht im Kühlschrank gelagert oder eingefroren werden sollte, wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Daher sind 24 Stunden für das rekonstituierte Arzneimittel als maximale Haltbarkeitsdauer anzusehen. Trotzdem sollte die rekonstituierte Lösung aufgrund des Risikos einer mikrobiologischen Verunreinigung bei Injektionszubereitungen sofort verwendet werden, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Ist dies nicht der Fall, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25 °C betragen sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit Parecoxib-Natrium

Durchstechflaschen (5 ml) aus farblosem Typ-I-Glas mit einem Stopfen aus Butylkautschuk, verschlossen mit einem violetten Polypropylen-Schnappverschluss auf dem Aluminiumsiegel.

Ampullen mit Lösungsmittel

2-ml-Ampulle: farbloses Typ-I-Neutralglas

Dynastat wird in einer sterilen Einweg-Durchstechflasche geliefert, zusammen mit einer 2 ml Ampulle, deren Füllvolumen 2 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) beträgt (siehe unten für verschiedene Packungsgrößen und Konfigurationen).

Packungsgrößen:

1+1-Packung: enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel

3+3-Packung: enthält 3 Durchstechflaschen mit Pulver und 3 Ampullen mit Lösungsmittel

5+5-Packung: enthält 5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Ampullen mit Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dynastat muss vor der Anwendung aufgelöst werden. Es ist frei von Konservierungsmitteln. Die Zubereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Lösungsmittel zur Zubereitung

Lösen Sie Dynastat 40 mg mit 2 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) aseptisch auf.

Die **einzig** weiteren zur Zubereitung zulässigen Lösungsmittel sind:

- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)

Vorgehensweise bei der Zubereitung

Arbeiten Sie aseptisch, um lyophilisiertes Parecoxib (als Parecoxib) aufzulösen. Entfernen Sie den violetten Schnappverschluss, um den zentralen Bereich des Gummistopfens der Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche freizulegen. Ziehen Sie mit einer sterilen Nadel und Spritze 2 ml eines zulässigen Lösungsmittels auf und durchstechen Sie mit der Nadel den zentralen Bereich des Gummistopfens, um das Lösungsmittel in die Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche zu überführen. Lösen Sie das Pulver vollständig unter vorsichtigem Umschütteln auf und überprüfen Sie die so hergestellte Zubereitung vor deren Anwendung. Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche sollte für eine einmalige Anwendung aufgezogen werden.

Nach der Zubereitung sollte die Flüssigkeit eine klare Lösung sein. Dynastat muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Farbveränderungen geprüft werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn eine Farbveränderung, Trübung oder Partikel festgestellt werden. Dynastat muss innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet oder anschließend verworfen werden (siehe Abschnitt 6.3).

Das zubereitete Produkt ist isoton.

Kompatible Lösungen bei Infusion in einen Infusionsschlauch

Nach Auflösung mit einem geeigneten Lösungsmittel darf Dynastat **nur** i.v. oder i.m. oder in einen Infusionsschlauch injiziert werden mit:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose- Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/006-008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON: 40 mg Durchstechflasche

TEXT DER FALTSCHACHTEL – EU/1/02/209/005

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dynastat 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Parecoxib

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib als 42,36 mg Parecoxib-Natrium. Nach dem Auflösen in 2 Milliliter Lösungsmittel beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 Milliliter der rekonstituierten Lösung enthalten 40 mg Parecoxib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Dinatriumhydrogenphosphat, Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte sofort verwendet (innerhalb von 24 Stunden bei aseptischer Zubereitung) und nicht eingefroren oder im Kühlschrank gelagert werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich. Weitere Hinweise zur Lagerung finden Sie in der Gebrauchsinformation.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dynastat 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHEFLASCHE: 40 mg****TEXT DES ETIKETTS DER DURCHSTECHEFLASCHE – EU/1/02/209/005****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Dynastat 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Parecoxib
i.v./i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**UMKARTON: 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung****TEXT DER FALTSCHACHTEL – EU/1/02/209/006****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Parecoxib

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib als 42,36 mg Parecoxib-Natrium. Nach dem Auflösen in 2 Milliliter Lösungsmittel beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 Milliliter der rekonstituierten Lösung enthalten 40 mg Parecoxib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Dinatriumhydrogenphosphat, Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

1 Ampulle mit 2 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte sofort verwendet (innerhalb von 24 Stunden bei aseptischer

Zubereitung) und nicht eingefroren oder im Kühlschrank gelagert werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich. Weitere Hinweise zur Lagerung finden Sie in der Gebrauchsinformation.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynastat 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**UMKARTON: 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung****TEXT DER FALTSCHACHEL – EU/1/02/209/007****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Parecoxib

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib als 42,36 mg Parecoxib-Natrium. Nach dem Auflösen in 2 Milliliter Lösungsmittel beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 Milliliter der rekonstituierten Lösung enthalten 40 mg Parecoxib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Dinatriumhydrogenphosphat, Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

1 Ampulle mit 2 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

3 Durchstechflaschen mit Pulver und 3 Ampullen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte sofort verwendet (innerhalb von 24 Stunden bei aseptischer

Zubereitung) und nicht eingefroren oder im Kühlschrank gelagert werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich. Weitere Hinweise zur Lagerung finden Sie in der Gebrauchsinformation.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynastat 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**UMKARTON: 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung****TEXT DER FALTSCHACHTEL – EU/1/02/209/008****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Parecoxib

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib als 42,36 mg Parecoxib-Natrium. Nach dem Auflösen in 2 Milliliter Lösungsmittel beträgt die Parecoxib-Konzentration 20 mg/ml. 2 Milliliter der rekonstituierten Lösung enthalten 40 mg Parecoxib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Dinatriumhydrogenphosphat, Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

1 Ampulle mit 2 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Ampullen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte sofort verwendet (innerhalb von 24 Stunden bei aseptischer

Zubereitung) und nicht eingefroren oder im Kühlschrank gelagert werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich. Weitere Hinweise zur Lagerung finden Sie in der Gebrauchsinformation.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/209/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Dynastat 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE: 40 mg****TEXT DES ETIKETTS DER DURCHSTECHFLASCHE - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007
und EU/1/02/209/008****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Dynastat 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Parecoxib
i.v./i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER AMPULLE MIT LÖSUNGSMITTEL: 2 ml****TEXT DES ETIKETTS DER AMPULLE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 und EU/1/02/209/008****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Lösungsmittel für Dynastat 40 mg

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dynastat 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Parecoxib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dynastat und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dynastat beachten?
3. Wie ist Dynastat anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dynastat aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dynastat und wofür wird es angewendet?

Dynastat enthält den Wirkstoff Parecoxib.

Dynastat wird bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Schmerzen nach einer Operation eingesetzt. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten COX-2-Hemmer (dies ist die Abkürzung für Cyclooxygenase-2-Hemmer). Schmerzen und Schwellungen werden manchmal durch Substanzen im Körper verursacht, die Prostaglandine genannt werden. Dynastat wirkt, indem es den Gehalt an diesen Prostaglandinen senkt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dynastat beachten?

Dynastat darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Parecoxib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal eine schwere allergische Reaktion (besonders eine schwerwiegende Hautreaktion) auf ein Arzneimittel hatten
- wenn Sie bereits einmal allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Arzneimittel hatten, die man als „Sulfonamide“ bezeichnet (bestimmte antibakterielle Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen)
- wenn Sie derzeit ein Magen- oder Darmgeschwür oder Blutungen im Magen-Darm-Bereich haben
- wenn Sie bereits einmal allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) oder auf COX-2-Hemmer hatten, wie etwa pfeifender Atem (Bronchospasmus), stark verstopfte Nase, juckender Hautausschlag, Rötung oder Schwellung im Gesicht, an Lippen oder Zunge, andere allergische Reaktionen oder Nasenpolypen
- wenn Sie im letzten Drittel der Schwangerschaft sind
- wenn Sie stillen
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden
- wenn Sie an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) leiden
- wenn Sie eine Herzleistungsschwäche haben

- wenn Sie auf eine Herzoperation vorbereitet werden oder auf einen Eingriff an den Arterien (einschließlich Herzkranzgefäße)
- wenn Sie eine nachweisliche Herzkrankheit und/ oder Krankheit mit einer Durchblutungsstörung im Gehirn haben (z. B. wenn Sie einen Herzinfarkt, Schlaganfall, Mini-Schlaganfall [transitorische ischämische Attacke] oder eine Blockade eines Blutgefäßes zum Herzen oder zum Gehirn hatten oder wegen einer solchen Blockade operiert wurden)
- wenn Sie Probleme mit der Durchblutung (periphere arterielle Verschlusskrankheit) haben oder hatten

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, werden Sie die Injektion nicht erhalten. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie derzeit ein Magen- oder Darmgeschwür oder Blutungen im Magen-Darm-Bereich haben.

Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dynastat anwenden:

- wenn Sie bereits einmal ein Geschwür, eine Blutung oder einen Durchbruch im Magen-Darm-Bereich hatten
- wenn Sie bereits einmal bei einem anderen Arzneimittel eine Hautreaktion (z. B. Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, Blasen, rote Streifen) hatten
- wenn Sie Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) einnehmen
- wenn Sie rauchen oder Alkohol trinken
- wenn Sie Diabetes mellitus haben
- wenn Sie Angina pectoris, Blutgerinnsel, Bluthochdruck oder einen erhöhten Cholesterinspiegel haben
- wenn Sie ein Arzneimittel zur Hemmung der Plättchenfunktion einnehmen
- wenn Sie Ansammlungen von Flüssigkeit im Gewebe haben (Ödeme)
- wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben
- wenn Sie zu wenig Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) haben – dies kann auftreten, wenn Sie Durchfall oder Erbrechen (sich übergeben) hatten oder keine Flüssigkeiten trinken konnten
- wenn Sie eine Infektion haben, da in diesem Fall Fieber, ein Zeichen für eine Infektion, unterdrückt sein kann
- wenn Sie Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung verwenden (z. B. Warfarin/ Warfarin-ähnliche Gerinnungshemmer oder neuartige Gerinnungshemmer zum Einnehmen, z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban)
- wenn Sie Arzneimittel verwenden, die als Kortikosteroide bezeichnet werden (z. B. Prednison)
- wenn Sie eine Klasse von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen verwenden, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bezeichnet werden (z. B. Sertralin)

Dynastat kann zur Erhöhung des Blutdrucks oder zur Verschlechterung von bestehendem hohem Blutdruck führen, was eine Verstärkung der Nebenwirkungen, die mit Herzbeschwerden zusammenhängen, bewirken kann. Ihr Arzt wird daher gegebenenfalls Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Dynastat überwachen.

Potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge können bei der Anwendung von Dynastat auftreten, und die Behandlung sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Blasenbildung und Abschälen der Haut, Schädigung der Schleimhaut oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgebrochen werden. Wenn Sie einen Hautausschlag oder andere die Haut oder die Schleimhaut (z. B. an der

Innenseite der Wangen oder Lippen) betreffende Anzeichen und Symptome entwickeln, holen Sie umgehend ärztlichen Rat ein und teilen Sie dem Arzt mit, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten Dynastat nicht erhalten.

Anwendung von Dynastat zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Arzneimittel können sich manchmal gegenseitig beeinflussen. Ihr Arzt kann die Dosis von Dynastat oder anderer Arzneimittel verringern, oder es kann erforderlich sein, dass Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen. Besonders wichtig zu erwähnen sind:

- Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere entzündungshemmende Arzneimittel
- Fluconazol – angewendet bei Pilzinfektionen
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Hemmer, Betablocker und Diuretika – angewendet bei hohem Blutdruck oder Herzerkrankungen
- Ciclosporin oder Tacrolimus – angewendet nach Transplantationen
- Warfarin – oder andere Warfarin-ähnliche Arzneimittel, um eine Blutgerinnung zu hemmen, einschließlich neuerer Arzneimittel wie Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban
- Lithium – angewendet zur Behandlung von Depressionen
- Rifampicin – angewendet bei bakteriellen Infektionen
- Antiarrhythmika – angewendet bei unregelmäßigem Herzschlag
- Phenytoin oder Carbamazepin – angewendet bei Krampfanfällen
- Methotrexat – angewendet bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und bei Krebs
- Diazepam – angewendet zur Sedierung und bei Angstzuständen
- Omeprazol – angewendet zur Behandlung von Geschwüren

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden, da es Ihrem ungeborenen Kind schaden oder Probleme bei der Geburt verursachen kann. Es kann Nieren- und Herzprobleme bei Ihrem ungeborenen Kind verursachen. Es kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Kindes beeinträchtigen und dazu führen, dass die Wehen später einsetzen oder länger dauern als erwartet. In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft sollte Dynastat nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist und von Ihrem Arzt empfohlen wird. Wenn Sie während dieses Zeitraums oder während Sie versuchen, schwanger zu werden, behandelt werden müssen, sollte die niedrigste Dosis für die kürzest mögliche Zeit verwendet werden. Wenn Sie Dynastat ab der 20. Schwangerschaftswoche länger als ein paar Tage anwenden, kann es bei Ihrem ungeborenen Kind zu Nierenproblemen kommen, die zu einer Verringerung des Fruchtwassers, d. h. der Flüssigkeit, die Ihr Kind in der Gebärmutter umgibt (sogenannter Oligohydramnion), oder zu einer Verengung eines Blutgefäßes (Ductus arteriosus) im Herzen Ihres Kindes führen können. Wenn Sie länger als ein paar Tage behandelt werden müssen, empfiehlt Ihr Arzt möglicherweise eine zusätzliche Überwachung.
- **Wenn Sie stillen**, dürfen Sie Dynastat nicht erhalten, denn Dynastat wird in geringer Menge in Ihre Muttermilch übergehen.
- Durch die Anwendung von NSAR, einschließlich Dynastat, kann es schwieriger werden, schwanger zu werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach dieser Injektion benommen oder schläfrig fühlen, sollen Sie weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

Dynastat enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Dynastat anzuwenden?

Dynastat wird Ihnen von einem Arzt oder einer Pflegefachkraft verabreicht. Diese werden das Pulver auflösen, bevor sie Ihnen die Injektion geben, und sie werden die Lösung in eine Vene oder einen Muskel injizieren. Die Injektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch (ein dünner Schlauch in die Vene) injiziert oder langsam und tief in einen Muskel gespritzt werden. Sie werden Dynastat nur für einen kurzen Zeitraum erhalten und nur zur Schmerzlinderung.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg.

Es kann sein, dass Sie eine weitere Dosis – entweder 20 mg oder 40 mg – 6 bis 12 Stunden nach der ersten Dosis erhalten.

Innerhalb von 24 Stunden werden Sie nicht mehr als 80 mg erhalten.

Einige Patienten werden niedrigere Dosen erhalten:

- Personen mit Leberproblemen
- Personen mit schweren Nierenerkrankungen
- Patienten über 65 Jahre mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg
- Personen, die Fluconazol einnehmen

Wenn Dynastat zusammen mit starken Schmerzmitteln (sogenannten Opioidanalgetika) wie z. B. Morphin angewendet wird, ist die Dosis von Dynastat die gleiche wie oben angegeben.

Wenn Sie eine größere Menge Dynastat erhalten haben, als Sie sollten, können Sie Nebenwirkungen haben, wie sie bei der empfohlenen Dosis beobachtet wurden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Anwendung von Dynastat und informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn Sie bei sich einen Ausschlag oder ein Geschwür am Körper (z. B. Haut, Mund, Augen, Gesicht, Lippen oder Zunge) oder irgendein anderes Zeichen einer allergischen Reaktion feststellen (beispielsweise Hautausschlag, Schwellung des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, wodurch es möglicherweise zu pfeifendem Atem, Atem- oder Schluckbeschwerden kommen kann (möglicherweise lebensbedrohlich)) – dies kommt selten vor
- wenn Sie bei sich Schwellungen, Blasenbildung oder Abschälen der Haut feststellen – es ist nicht bekannt, wie häufig dies vorkommt
- Hautreaktionen können jederzeit auftreten, am häufigsten jedoch während des 1. Behandlungsmonats; im Vergleich mit anderen COX-2-Hemmern scheint die Melderate für diese Reaktionen bei Valdecoxib (einem mit Parecoxib verwandten Arzneimittel) höher zu liegen

- wenn Sie Gelbsucht haben (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß)
- wenn Sie bei sich Anzeichen für Blutungen im Magen oder Darm feststellen, wie z. B. schwarzer oder blutiger Stuhl oder Bluterbrechen

Sehr häufig: können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

- Übelkeit

Häufig: können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Veränderung des Blutdrucks (erhöht oder erniedrigt)
- Sie können Rückenschmerzen bekommen.
- Knöchel, Beine und Füße können anschwellen (Flüssigkeitsretention).
- Sie können sich wie betäubt fühlen – Ihre Haut kann ihre Schmerz- und Berührungsempfindlichkeit verlieren.
- Sie können Erbrechen, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen, Verstopfung, Blähungen und Winde bekommen.
- Es kann eine Störung der Nierenfunktion auftreten, die durch Untersuchungen nachgewiesen werden kann.
- Sie können sich erregt fühlen, oder es fällt Ihnen schwer einzuschlafen.
- Schwindelgefühl
- Es besteht ein Risiko für Blutarmut – Veränderungen der roten Blutkörperchen nach einer Operation, die Müdigkeit und Atemlosigkeit verursachen können.
- Sie können einen rauen Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen bekommen (Kurzatmigkeit).
- Ihre Haut kann jucken.
- Ihre Urinmenge kann geringer sein als gewöhnlich.
- Es kann sich bei Ihnen eine Entzündung des alveolären Kieferknochens entwickeln (Entzündungen und Schmerzen nach einer Zahnextraktion).
- vermehrtes Schwitzen
- niedrige Kaliumspiegel bei Bluttestergebnissen

Gelegentlich: können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

- Herzattacke
- Es besteht das Risiko einer zerebrovaskulären Erkrankung z. B. eines Schlaganfalls oder einer vorübergehenden ischämischen Attacke (vorübergehend verminderter Blutfluss ins Gehirn), eines Mini-Schlaganfalls, einer Angina oder einer Blockade von Blutgefäßen zum Herz oder zum Gehirn.
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Ein bestehender Bluthochdruck kann sich verschlechtern.
- Es können Geschwüre im Verdauungstrakt auftreten, chronisches Sodbrennen (Reflux).
- Ihr Herzschlag kann verlangsamt sein.
- niedriger Blutdruck im Stehen
- Es kann eine Leberfunktionsstörung auftreten, die durch Blutuntersuchungen nachgewiesen werden kann.
- Sie können leichter blaue Flecken bekommen aufgrund einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen.
- Operationswunden können sich entzünden, ungewöhnliche Absonderung aus Operationswunden.
- Hautverfärbungen oder -blutungen
- Komplikationen mit der Hautheilung nach Operationen
- hohe Blutzuckerwerte
- Schmerzen oder Reaktionen an der Injektionsstelle
- Ausschlag oder erhabener juckender Ausschlag (Nesselsucht)
- Anorexie (Appetitverlust)
- Gelenkschmerzen
- hohe Blutenzymspiegel bei Blutuntersuchungen, die auf eine Verletzung oder Stress des Herzens, des Gehirns oder des Muskelgewebes hindeuten

- Mundtrockenheit
- Muskelschwäche
- Ohrenschmerzen
- ungewöhnliche Bauchgeräusche

Selten: können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- akutes Nierenversagen
- Hepatitis (Leberentzündung)
- Entzündung der Speiseröhre (Ösophagus)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (kann zu Bauchschmerzen führen)

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Kreislaufkollaps durch starken Blutdruckabfall
- Herzleistungsschwäche
- Nierenversagen
- Herzrasen oder unregelmäßiger Herzschlag
- Atemlosigkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dynastat aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich.

Obwohl es bei genauer Beachtung der Hinweise am Ende dieser Gebrauchsinformation aufbewahrt werden kann, wird dennoch empfohlen, dass Dynastat nach Auflösen in dem Lösungsmittel so bald wie möglich verwendet wird.

Die Injektionslösung sollte eine klare, farblose Flüssigkeit sein. **Wenn sich Partikel** in der Injektionslösung befinden oder das Pulver bzw. die Lösung verfärbt ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dynastat enthält

- Der Wirkstoff ist Parecoxib (als Parecoxib-Natrium). Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib (als 42,36 mg Parecoxib-Natrium). Nach dem Auflösen in 2 ml Lösungsmittel ist die Konzentration 20 mg Parecoxib pro ml. Nach Auflösen in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält Dynastat ungefähr 0,44 mEq Natrium pro Durchstechflasche.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Dinatriumhydrogenphosphat

Phosphorsäure und/ oder Natriumhydroxid können zur pH-Wert-Einstellung hinzugefügt sein.

Wie Dynastat aussieht und Inhalt der Packung

Dynastat ist ein weißes bis fast weißes Pulver.

Das Pulver ist verpackt in farblosen 5-ml-Durchstechflaschen mit einem Stopfen, verschlossen mit einem lila Kunststoffdeckel über der Aluminiumversiegelung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel.: +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel.: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg und wird intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet. Anschließend können je nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden 20 mg oder 40 mg nachdosiert werden, bis zu maximal 80 mg pro Tag. Die intravenöse Bolusinjektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch injiziert werden. Die intramuskuläre Injektion soll langsam und tief in den Muskel gespritzt werden.

Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Da unter selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmern mit der Dosis und der Anwendungsdauer das kardiovaskuläre Risiko zunehmen kann, sollte über den kürzest möglichen Behandlungszeitraum die niedrigste wirksame Tagesdosis verwendet werden.

Über Fälle von schwerer Hypotonie kurz nach der Parecoxib-Applikation wurde nach der Markteinführung von Parecoxib berichtet. Einige dieser Fälle traten ohne weitere Symptome einer Anaphylaxie auf. Der Arzt sollte auf die Behandlung einer schweren Hypotonie vorbereitet sein.

Die Anwendung erfolgt als intramuskuläre (i.m.) oder intravenöse (i.v.) Injektion. Die i.m.-Injektion muss langsam und tief in den Muskel injiziert werden, und die i.v.-Bolusinjektion sollte schnell und direkt in eine Vene oder in einen bestehenden Infusionsschlauch gegeben werden.

Andere Anwendungsarten als i.v. oder i.m.

Andere Anwendungsarten als intravenös oder intramuskulär (z. B. intraartikulär, intrathekal) wurden nicht geprüft und sollten nicht zur Anwendung kommen.

Lösungsmittel zur Zubereitung

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nur in den Nachfolgenden aufgelöst werden:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)

Die nachfolgenden Lösungen können **nicht** zur Rekonstitution verwendet werden:

Die Anwendung von Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung zur Herstellung führt zur Ausfällung von Parecoxib aus der Lösung und kann daher **nicht** empfohlen werden.

Die Verwendung von sterilem Wasser für Injektionszwecke wird nicht empfohlen, da die daraus hergestellte Lösung **nicht** isoton ist.

Vorgehensweise bei der Zubereitung

Arbeiten Sie aseptisch, um lyophilisiertes Parecoxib (als Parecoxib-Natrium) aufzulösen.

40-mg-Durchstechflasche: Entfernen Sie den violetten Schnappverschluss, um den zentralen Bereich des Gummistopfens der Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche freizulegen. Ziehen Sie mit einer sterilen Nadel und Spritze 2 ml eines zulässigen Lösungsmittels auf und durchstechen Sie mit der Nadel den zentralen Bereich des Gummistopfens, um das Lösungsmittel in die Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche überzuführen.

Lösen Sie das Pulver vollständig unter vorsichtigem Umschütteln auf und überprüfen Sie die so hergestellte Zubereitung vor deren Anwendung.

Die zubereitete Lösung darf nicht verwendet werden, wenn eine Farbveränderung, Trübung oder Partikel festgestellt werden.

Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche sollte für eine einmalige Anwendung aufgezogen werden. Wenn eine niedrigere Dosis als 40 mg benötigt wird, sollte das restliche Arzneimittel verworfen werden.

Kompatible Lösungen bei Infusion in einen Infusionsschlauch

Da es zu einer Ausfällung kommen kann, wenn Dynastat in Lösung mit anderen Arzneimitteln gemischt wird, darf es weder während der Zubereitung noch bei der Injektion mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Bei Patienten, bei denen derselbe Infusionsschlauch auch zur Injektion eines anderen Arzneimittels verwendet werden soll, muss dieser vor und nach der Dynastat-Injektion ausreichend mit einer kompatiblen Lösung gespült werden.

Nach Rekonstitution mit den zulässigen Lösungsmitteln darf Dynastat nur i.v. oder i.m. oder in Infusionsschläuche injiziert werden, die:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung enthalten.

Die Injektion des rekonstituierten Arzneimittels in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht in diesem Abschnitt aufgelistet sind, **wird nicht empfohlen**, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

Die Lösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nicht in einem Kühlschrank oder Gefrierschrank gelagert werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Daher sind 24 Stunden für das rekonstituierte Arzneimittel als maximale Haltbarkeitsdauer anzusehen. Trotzdem sollte die rekonstituierte Lösung wegen des Risikos einer mikrobiologischen Verunreinigung bei Injektionsformen sofort verwendet werden, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Ist dies nicht der Fall, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25 °C betragen sollten.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Parecoxib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dynastat und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dynastat beachten?
3. Wie ist Dynastat anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dynastat aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dynastat und wofür wird es angewendet?

Dynastat enthält den Wirkstoff Parecoxib.

Dynastat wird bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Schmerzen nach einer Operation eingesetzt. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten COX-2-Hemmer (dies ist die Abkürzung für Cyclooxygenase-2-Hemmer). Schmerzen und Schwellungen werden manchmal durch Substanzen im Körper verursacht, die Prostaglandine genannt werden. Dynastat wirkt, indem es den Gehalt an diesen Prostaglandinen senkt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dynastat beachten?

Dynastat darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Parecoxib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie bereits einmal eine schwere allergische Reaktion (besonders eine schwerwiegende Hautreaktion) auf ein Arzneimittel hatten
- wenn Sie bereits einmal allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Arzneimittel hatten, die man als „Sulfonamide“ bezeichnet (bestimmte antibakterielle Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen)
- wenn Sie derzeit ein Magen- oder Darmgeschwür oder Blutungen im Magen-Darm-Bereich haben
- wenn Sie bereits einmal allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) oder auf COX-2-Hemmer hatten, wie etwa pfeifender Atem (Bronchospasmus), stark verstopfte Nase, juckender Hautausschlag, Rötung oder Schwellung im Gesicht, an Lippen oder Zunge, andere allergische Reaktionen oder Nasenpolypen
- wenn Sie im letzten Drittel der Schwangerschaft sind
- wenn Sie stillen
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden
- wenn Sie an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) leiden
- wenn Sie eine Herzleistungsschwäche haben

- wenn Sie auf eine Herzoperation vorbereitet werden oder auf einen Eingriff an den Arterien (einschließlich Herzkranzgefäße)
- wenn Sie eine nachweisliche Herzkrankheit und/ oder Krankheit mit einer Durchblutungsstörung im Gehirn haben (z. B. wenn Sie einen Herzinfarkt, Schlaganfall, Mini-Schlaganfall [transitorische ischämische Attacke] oder eine Blockade eines Blutgefäßes zum Herzen oder zum Gehirn hatten oder wegen einer solchen Blockade operiert wurden)
- wenn Sie Probleme mit der Durchblutung (periphere arterielle Verschlusskrankheit) haben oder hatten

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, werden Sie die Injektion nicht erhalten. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie derzeit ein Magen- oder Darmgeschwür oder Blutungen im Magen-Darm-Bereich haben.

Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dynastat anwenden:

- wenn Sie bereits einmal ein Geschwür, eine Blutung oder einen Durchbruch im Magen-Darm-Bereich hatten
- wenn Sie bereits einmal bei einem anderen Arzneimittel eine Hautreaktion (z. B. Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, Blasen, rote Streifen) hatten
- wenn Sie Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) einnehmen
- wenn Sie rauchen oder Alkohol trinken
- wenn Sie Diabetes mellitus haben
- wenn Sie Angina pectoris, Blutgerinnsel, Bluthochdruck oder einen erhöhten Cholesterinspiegel haben
- wenn Sie ein Arzneimittel zur Hemmung der Plättchenfunktion einnehmen
- wenn Sie Ansammlungen von Flüssigkeit im Gewebe haben (Ödeme)
- wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben
- wenn Sie zu wenig Flüssigkeit im Körper (Dehydratation) haben – dies kann auftreten, wenn Sie Durchfall oder Erbrechen (sich übergeben) hatten oder keine Flüssigkeiten trinken konnten
- wenn Sie eine Infektion haben, da in diesem Fall Fieber, ein Zeichen für eine Infektion, unterdrückt sein kann
- wenn Sie Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung verwenden (z. B. Warfarin/ Warfarin-ähnliche Gerinnungshemmer oder neuartige Gerinnungshemmer zum Einnehmen, z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban)
- wenn Sie Arzneimittel verwenden, die als Kortikosteroide bezeichnet werden (z. B. Prednison)
- wenn Sie eine Klasse von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen verwenden, die als selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bezeichnet werden (z. B. Sertralin)

Dynastat kann zur Erhöhung des Blutdrucks oder zur Verschlechterung von bestehendem hohem Blutdruck führen, was eine Verstärkung der Nebenwirkungen, die mit Herzbeschwerden zusammenhängen, bewirken kann. Ihr Arzt wird daher gegebenenfalls Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Dynastat überwachen.

Potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge können bei der Anwendung von Dynastat auftreten, und die Behandlung sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Blasenbildung und Abschälen der Haut, Schädigung der Schleimhaut oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgebrochen werden. Wenn Sie einen Hautausschlag oder andere die Haut oder die Schleimhaut (z. B. an der

Innenseite der Wangen oder Lippen) betreffende Anzeichen und Symptome entwickeln, holen Sie umgehend ärztlichen Rat ein und teilen Sie dem Arzt mit, dass Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten Dynastat nicht erhalten.

Anwendung von Dynastat zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Arzneimittel können sich manchmal gegenseitig beeinflussen. Ihr Arzt kann die Dosierung von Dynastat oder anderer Arzneimittel verringern, oder es kann erforderlich sein, dass Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen. Besonders wichtig zu erwähnen sind:

- Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder andere entzündungshemmende Arzneimittel
- Fluconazol – angewendet bei Pilzinfektionen
- ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Hemmer, Betablocker und Diuretika – angewendet bei hohem Blutdruck oder Herzerkrankungen
- Ciclosporin oder Tacrolimus – angewendet nach Transplantationen
- Warfarin – oder andere Warfarin-ähnliche Arzneimittel, um eine Blutgerinnung zu hemmen, einschließlich neuerer Arzneimittel wie Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban
- Lithium – angewendet zur Behandlung von Depressionen
- Rifampicin – angewendet bei bakteriellen Infektionen
- Antiarrhythmika – angewendet bei unregelmäßigem Herzschlag
- Phenytoin oder Carbamazepin – angewendet bei Krampfanfällen
- Methotrexat – angewendet bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und bei Krebs
- Diazepam – angewendet zur Sedierung und bei Angstzuständen
- Omeprazol – angewendet zur Behandlung von Geschwüren

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- Dynastat darf nicht angewendet werden, wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden, da es Ihrem ungeborenen Kind schaden oder Probleme bei der Geburt verursachen kann. Es kann Nieren- und Herzprobleme bei Ihrem ungeborenen Kind verursachen. Es kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Kindes beeinträchtigen und dazu führen, dass die Wehen später einsetzen oder länger dauern als erwartet. In den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft sollte Dynastat nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist und von Ihrem Arzt empfohlen wird. Wenn Sie während dieses Zeitraums oder während Sie versuchen, schwanger zu werden, behandelt werden müssen, sollte die niedrigste Dosis für die kürzest mögliche Zeit verwendet werden. Wenn Sie Dynastat ab der 20. Schwangerschaftswoche länger als ein paar Tage anwenden, kann es bei Ihrem ungeborenen Kind zu Nierenproblemen kommen, die zu einer Verringerung des Fruchtwassers, d. h. der Flüssigkeit, die Ihr Kind in der Gebärmutter umgibt (sogenannter Oligohydramnion), oder zu einer Verengung eines Blutgefäßes (Ductus arteriosus) im Herzen Ihres Kindes führen können. Wenn Sie länger als ein paar Tage behandelt werden müssen, empfiehlt Ihr Arzt möglicherweise eine zusätzliche Überwachung.
- **Wenn Sie stillen**, dürfen Sie Dynastat nicht erhalten, denn Dynastat wird in geringer Menge in Ihre Muttermilch übergehen.
- Durch die Anwendung von NSAR, einschließlich Dynastat, kann es schwieriger werden, schwanger zu werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach dieser Injektion benommen oder schläfrig fühlen, sollen Sie weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

Dynastat enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Dynastat anzuwenden?

Dynastat wird Ihnen von einem Arzt oder einer Pflegefachkraft verabreicht. Diese werden das Pulver auflösen, bevor sie Ihnen die Injektion geben, und sie werden die Lösung in eine Vene oder einen Muskel injizieren. Die Injektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch (ein dünner Schlauch in die Vene) injiziert oder langsam und tief in einen Muskel gespritzt werden. Sie werden Dynastat nur für einen kurzen Zeitraum erhalten und nur zur Schmerzlinderung.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 40 mg.

Es kann sein, dass Sie eine weitere Dosis – entweder 20 mg oder 40 mg – 6 bis 12 Stunden nach der ersten Dosis erhalten.

Innerhalb von 24 Stunden werden Sie nicht mehr als 80 mg erhalten.

Einige Patienten werden niedrigere Dosen erhalten:

- Personen mit Leberproblemen
- Personen mit schweren Nierenerkrankungen
- Patienten über 65 Jahre mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg
- Personen, die Fluconazol einnehmen

Wenn Dynastat zusammen mit starken Schmerzmitteln (sogenannten Opioidanalgetika) wie z. B. Morphin angewendet wird, ist die Dosis von Dynastat die gleiche wie oben angegeben.

Wenn Sie eine größere Menge Dynastat erhalten haben, als Sie sollten, können Sie Nebenwirkungen haben, wie sie bei der empfohlenen Dosis beobachtet wurden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Anwendung von Dynastat und informieren Sie umgehend Ihren Arzt,

- wenn Sie bei sich einen Ausschlag oder ein Geschwür am Körper (z. B. Haut, Mund, Augen, Gesicht, Lippen oder Zunge) oder irgendein anderes Zeichen einer allergischen Reaktion feststellen (beispielsweise Hautausschlag, Schwellung des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, wodurch es möglicherweise zu pfeifendem Atem, Atem- oder Schluckbeschwerden kommen kann (möglicherweise lebensbedrohlich)) – dies kommt selten vor
- wenn Sie bei sich Schwellungen, Blasenbildung oder Abschälen der Haut feststellen – es ist nicht bekannt, wie häufig dies vorkommt
- Hautreaktionen können jederzeit auftreten, am häufigsten jedoch während des 1. Behandlungsmonats; im Vergleich mit anderen COX-2-Hemmern scheint die Melderate für diese Reaktionen bei Valdecoxib (einem mit Parecoxib verwandten Arzneimittel) höher zu liegen

- wenn Sie Gelbsucht haben (Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß)
- wenn Sie bei sich Anzeichen für Blutungen im Magen oder Darm feststellen, wie z. B. schwarzer oder blutiger Stuhl oder Bluterbrechen

Sehr häufig: können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

- Übelkeit

Häufig: können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Veränderung des Blutdrucks (erhöht oder erniedrigt)
- Sie können Rückenschmerzen bekommen.
- Knöchel, Beine und Füße können anschwellen (Flüssigkeitsretention).
- Sie können sich wie betäubt fühlen – Ihre Haut kann ihre Schmerz- und Berührungsempfindlichkeit verlieren.
- Sie können Erbrechen, Bauchschmerzen und Verdauungsstörungen, Verstopfung, Blähungen und Winde bekommen.
- Es kann eine Störung der Nierenfunktion auftreten, die durch Untersuchungen nachgewiesen werden kann.
- Sie können sich erregt fühlen, oder es fällt Ihnen schwer einzuschlafen.
- Schwindelgefühl
- Es besteht ein Risiko für Blutarmut – Veränderungen der roten Blutkörperchen nach einer Operation, die Müdigkeit und Atemlosigkeit verursachen können.
- Sie können einen rauen Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen bekommen (Kurzatmigkeit).
- Ihre Haut kann jucken.
- Ihre Urinmenge kann geringer sein als gewöhnlich.
- Es kann sich bei Ihnen eine Entzündung des alveolären Kieferknochens entwickeln (Entzündungen und Schmerzen nach einer Zahnextraktion).
- vermehrtes Schwitzen
- niedrige Kaliumspiegel bei Bluttestergebnissen

Gelegentlich: können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

- Herzattacke
- Es besteht das Risiko einer zerebrovaskulären Erkrankung z. B. eines Schlaganfalls oder einer vorübergehenden ischämischen Attacke (vorübergehend verminderter Blutfluss ins Gehirn), eines Mini-Schlaganfalls, einer Angina oder einer Blockade von Blutgefäßen zum Herz oder zum Gehirn.
- Blutgerinnsel in der Lunge
- Ein bestehender Bluthochdruck kann sich verschlechtern.
- Es können Geschwüre im Verdauungstrakt auftreten, chronisches Sodbrennen (Reflux).
- Ihr Herzschlag kann verlangsamt sein.
- niedriger Blutdruck im Stehen
- Es kann eine Leberfunktionsstörung auftreten, die durch Blutuntersuchungen nachgewiesen werden kann.
- Sie können leichter blaue Flecken bekommen aufgrund einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen.
- Operationswunden können sich entzünden, ungewöhnliche Absonderung aus Operationswunden.
- Hautverfärbungen oder -blutungen
- Komplikationen mit der Hautheilung nach Operationen
- hohe Blutzuckerwerte
- Schmerzen oder Reaktionen an der Injektionsstelle
- Ausschlag oder erheblicher juckender Ausschlag (Nesselsucht)
- Anorexie (Appetitverlust)
- Gelenkschmerzen
- hohe Blutenzymspiegel bei Blutuntersuchungen, die auf eine Verletzung oder Stress des Herzens, des Gehirns oder des Muskelgewebes hindeuten

- Mundtrockenheit
- Muskelschwäche
- Ohrenschmerzen
- ungewöhnliche Bauchgeräusche

Selten: können bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten

- akutes Nierenversagen
- Hepatitis (Leberentzündung)
- Entzündung der Speiseröhre (Ösophagus)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (kann zu Bauchschmerzen führen)

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Kreislaufkollaps durch starken Blutdruckabfall
- Herzleistungsschwäche
- Nierenversagen
- Herzrasen oder unregelmäßiger Herzschlag
- Atemlosigkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dynastat aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen vor der Zubereitung erforderlich.

Obwohl es bei genauer Beachtung der Hinweise am Ende dieser Gebrauchsinformation aufbewahrt werden kann, wird dennoch empfohlen, dass Dynastat nach Auflösen in dem Lösungsmittel so bald wie möglich verwendet wird.

Die Injektionslösung sollte eine klare, farblose Flüssigkeit sein. **Wenn sich Partikel** in der Injektionslösung befinden oder das Pulver bzw. die Lösung verfärbt ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dynastat enthält

- Der Wirkstoff ist Parecoxib (als Parecoxib-Natrium). Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib (als 42,36 mg Parecoxib-Natrium). Nach dem Auflösen in 2 ml Lösungsmittel ist die Konzentration 20 mg Parecoxib pro ml. Nach Auflösen in Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält Dynastat ungefähr 0,44 mEq Natrium pro Durchstechflasche.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Pulver

Dinatriumhydrogenphosphat
Phosphorsäure und/ oder Natriumhydroxid können zur pH-Wert-Einstellung hinzugefügt sein.

Lösungsmittel

Natriumchlorid

Salzsäure und/ oder Natriumhydroxid können zur pH-Wert-Einstellung hinzugefügt sein.

Wasser für Injektionszwecke

Wie Dynastat aussieht und Inhalt der Packung

Dynastat ist ein weißes bis fast weißes Pulver.

Das Pulver ist verpackt in farblosen 5-ml-Durchstechflaschen mit einem Stopfen, verschlossen mit einem lila Kunststoffdeckel über der Aluminiumversiegelung.

Das Lösungsmittel ist in farblosen neutralen Glasampullen (2 ml) enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel.: +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САПЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel.: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Ελλάδα

PFIZER Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg und wird intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet. Anschließend können je nach Bedarf alle 6 bis 12 Stunden 20 mg oder 40 mg nachdosiert werden, bis zu maximal 80 mg pro Tag. Die intravenöse Bolusinjektion kann schnell und direkt in eine Vene oder in einen vorhandenen Infusionsschlauch injiziert werden. Die intramuskuläre Injektion soll langsam und tief in den Muskel gespritzt werden.

Für eine Behandlung mit Dynastat über 3 Tage hinaus liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Da unter selektiven Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmern mit der Dosis und der Anwendungsdauer das kardiovaskuläre Risiko zunehmen kann, sollte über den kürzest möglichen Behandlungszeitraum die niedrigste wirksame Tagesdosis verwendet werden.

Über Fälle von schwerer Hypotonie kurz nach der Parecoxib-Applikation wurde nach der Markteinführung von Parecoxib berichtet. Einige dieser Fälle traten ohne weitere Symptome einer Anaphylaxie auf. Der Arzt sollte auf die Behandlung einer schweren Hypotonie vorbereitet sein.

Die Anwendung erfolgt als intramuskuläre (i.m.) oder intravenöse (i.v.) Injektion. Die i.m.-Injektion muss langsam und tief in den Muskel injiziert werden, und die i.v.-Bolusinjektion sollte schnell und direkt in eine Vene oder in einen bestehenden Infusionsschlauch gegeben werden.

Andere Anwendungsarten als i.v. oder i.m.

Andere Anwendungsarten als intravenös oder intramuskulär (z. B. intraartikulär, intrathekal) wurden nicht geprüft und sollten nicht zur Anwendung kommen.

Lösungsmittel zur Zubereitung

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nur in den Nachfolgenden aufgelöst werden:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %)

Die nachfolgenden Lösungen können **nicht** zur Rekonstitution verwendet werden:

Die Anwendung von Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung zur Herstellung führt zur Ausfällung von Parecoxib aus der Lösung und kann daher **nicht** empfohlen werden.

Die Verwendung von sterilem Wasser für Injektionszwecke wird nicht empfohlen, da die daraus hergestellte Lösung **nicht** isoton ist.

Vorgehensweise bei der Zubereitung

Arbeiten Sie aseptisch, um lyophilisiertes Parecoxib (als Parecoxib-Natrium) aufzulösen.

40-mg-Durchstechflasche: Entfernen Sie den violetten Schnappverschluss, um den zentralen Bereich des Gummistopfens der Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche freizulegen. Ziehen Sie mit einer sterilen Nadel und Spritze 2 ml eines zulässigen Lösungsmittels auf und durchstechen Sie mit der Nadel den zentralen Bereich des Gummistopfens, um das Lösungsmittel in die Parecoxib-40-mg-Durchstechflasche überzuführen.

Lösen Sie das Pulver vollständig unter vorsichtigem Umschütteln auf und überprüfen Sie die so hergestellte Zubereitung vor deren Anwendung.

Die zubereitete Lösung darf nicht verwendet werden, wenn eine Farbveränderung, Trübung oder Partikel festgestellt werden.

Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche sollte für eine einmalige Anwendung aufgezogen werden. Wenn eine niedrigere Dosis als 40 mg benötigt wird, sollte das restliche Arzneimittel verworfen werden.

Kompatible Lösungen bei Infusion in einen Infusionsschlauch

Da es zu einer Ausfällung kommen kann, wenn Dynastat in Lösung mit anderen Arzneimitteln gemischt wird, darf es weder während der Zubereitung noch bei der Injektion mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Bei Patienten, bei denen derselbe Infusionsschlauch auch zur Injektion eines anderen Arzneimittels verwendet werden soll, muss dieser vor und nach der Dynastat-Injektion ausreichend mit einer kompatiblen Lösung gespült werden.

Nach Rekonstitution mit den zulässigen Lösungsmitteln darf Dynastat nur i.v. oder i.m. oder in Infusionsschläuche injiziert werden, die:

- Natriumchlorid-Injektions-/Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %),
- Natriumchlorid- 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Injektions-/Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder
- Ringer-Laktat-Injektionslösung enthalten.

Die Injektion des rekonstituierten Arzneimittels in einen Infusionsschlauch, der Glucose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung führt, oder in andere Flüssigkeiten zur intravenösen Anwendung, die nicht in diesem Abschnitt aufgelistet sind, wird **nicht** empfohlen, da dies eine Ausfällung aus der Lösung verursachen kann.

Die Lösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nicht in einem Kühlschrank oder Gefrierschrank gelagert werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Daher sind 24 Stunden für das rekonstituierte Arzneimittel als maximale Haltbarkeitsdauer anzusehen. Trotzdem sollte die rekonstituierte Lösung wegen des Risikos einer mikrobiologischen Verunreinigung bei Injektionsformen sofort verwendet werden, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Ist dies nicht der Fall, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25 °C betragen sollten.