

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dynastat® 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
 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

Zusätzlich bei Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel:

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 Opioidanalgetika 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 Tageshöchst-dosis 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

Bei Kindern unter 18 Jahren wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Parecoxib nicht untersucht. 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 be-

grenzte 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 Erkran-

kungen 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). 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 Überempfind-

lichkeitsreaktion 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 Antikoagu-

lanzen (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 rheuma-

toider 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

Parecoxib wird verdächtig, schwerwiegende Geburtsdefekte zu verursachen, wenn es während des letzten Trimenons der Schwangerschaft angewendet wird, da es wie andere Arzneimittel, für die eine Prostaglandinhemmung bekannt ist, einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arterio-

sus Botalli oder Wehenschwäche verursachen kann (siehe Abschnitte 4.3, 5.1 und 5.3).

Die Anwendung von NSAR während des 2. oder 3. Trimenon der Schwangerschaft kann zu fetalen Nierenfunktionsstörungen führen. Dies kann eine Reduktion des Fruchtwasservolumens oder in schwerwiegenden Fällen eine Oligohydramnie zur Folge haben. Derartige Effekte können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel reversibel. Schwangere Frauen, die NSAR einnehmen, sollten im Hinblick auf das Fruchtwasservolumen engmaschig überwacht werden.

Dynastat ist im 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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. Während des 1. und 2. Trimenons der Schwangerschaft sollte Dynastat nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

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.

Siehe Tabelle

| 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 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | |
| | Pharyngitis, alveoläre Ostitis | abnormale seröse Wunddrainage im Sternum, Wundinfektion | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | |
| | postoperative Anämie | Thrombozytopenie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | |
| | | | anaphylaktoide Reaktion | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | |
| | Hypokaliämie | Anorexie, Hyperglykämie | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | |
| | Agitation, Schlaflosigkeit | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| | Hypästhesie, Schwindelgefühl | zerebrovaskuläre Störungen | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | |
| | | Ohrenscherzen | | |
| Herzerkrankungen | | | | |
| | | Myokardinfarkt, Bradykardie | | Kreislaufkollaps, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie |
| Gefäßerkrankungen | | | | |
| | Hypertonie, Hypotonie | Hypertonie (verschlechtert), orthostatische Hypotonie | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | |
| | respiratorische Insuffizienz | Lungenembolie | | Dyspnoe |

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

| Häufigkeit der Nebenwirkungen | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | |
| Nausea | Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz | gastroduodenale Ulzera, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit, ungewöhnliche gastrointestinale Geräusche | Pankreatitis, Ösophagitis, Mundödem (periorale Schwellungen) | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | |
| | Pruritus, Hyperhidrose | Ekchymose, Exanthem, Urtikaria | | Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | |
| | Rückenschmerzen | Arthralgie | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | |
| | Oligurie | | akute Niereninsuffizienz | Niereninsuffizienz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | |
| | periphere Ödeme | Asthenie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle | | Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen und Angio-ödeme |
| Untersuchungen | | | | |
| | erhöhtes Kreatinin im Blut | erhöhte Blutkreatinphosphokinase-Werte, erhöhte Blutlaktatdehydrogenase-Werte, SGOT erhöht, SGPT erhöht, erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | |
| | | 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 folgende Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Überdosierung symptomatisch und unterstützend behandelt werden. 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: Antiphlogmatorische 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 Magenzulzera 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 endothelalem) 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.

Opioidensparende 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 Mono-

therapie 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 Valdecocix, der pharmakologisch aktiven Substanz, umgewandelt.

Resorption

Die durch Messung der Gesamtplasmakonzentration (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) bestimmte Valdecocix-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 Valdecocix wurde bei zweimal täglicher Gabe innerhalb von 4 Tagen erreicht.

Nach i. v.- oder i. m.-Gabe von Einzeldosen von 20 mg Parecocix wird C_{max} von Valdecocix nach ungefähr 30 Minuten bzw. ungefähr 1 Stunde erreicht. Die Valdecocix-Exposition war in Hinblick auf AUC und C_{max} nach i. v.- und i. m.-Anwendung vergleichbar. Die Parecocix-Exposition war in Hinblick auf AUC nach i. v.- oder i. m.-Anwendung vergleichbar. Die durchschnittliche C_{max} von Parecocix 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 Valdecocix vergleichbar ist, unabhängig von einer i. v.- oder i. m.-Gabe von Parecocix.

Verteilung

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

Biotransformation

Parecocix wird *in vivo* schnell und nahezu vollständig in Valdecocix und Propionsäure umgewandelt, mit einer Plasmahalbwertszeit von ungefähr 22 Minuten. Die Elimination von Valdecocix 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 Valdecocix (über den CYP-Abbaueweg), der im menschlichen Plasma gefunden wurde, ist ein aktiver COX-2-Hemmer. Er stellt ungefähr 10 % der Valdecocix-Konzentration dar; wegen der niedrigen Konzentration dieses Metaboliten ist nicht zu erwarten, dass dieser Metabolit nach Gabe therapeutischer Dosen von Parecocix eine klinisch signifikante Wirkung hat.

Elimination

Valdecocix wird über den Leberstoffwechsel eliminiert, wobei weniger als 5 % des Wirkstoffs unverändert im Urin gefunden werden. Es wird kein unverändertes Parecocix 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_r) von Valdecocix beträgt ca. 6 l/h. Nach i. v.- oder i. m.-Gabe von Parecocix beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Valdecocix 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 Valdecocix nach oraler Anwendung verringert, was, verglichen mit gesunden jungen Freiwilligen, zu einer ungefähr 40 % höheren Plasmaexposition (AUC) von Valdecocix führte. Bezogen auf das Körpergewicht war die Steady-State-Plasmakonzentration von Valdecocix 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 Parecocix schnell aus dem Plasma entfernt. Da die Exkretion über den Urin kein entscheidender Eliminationsweg für Valdecocix ist, wurde keine Veränderung der Valdecocix-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 Parecocix zu Valdecocix. 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 Valdecocix-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 Parecocix 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 Valdecocix (der aktive Metabolit von Parecocix) 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 Parecocix auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

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

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

Das kanzerogene Potenzial von Parecocix wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

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

Zusätzlich bei Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel:

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 Parecocix 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.

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 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 der Behältnisse

Dynastat 40 mg Pulver

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.

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel 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

Dynastat 40 mg Pulver

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%)

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel
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)

Dynastat 40 mg Pulver

10 Durchstechflaschen: EU/1/02/209/005

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel

1 + 1-Packung: EU/1/02/209/006

3 + 3-Packung: EU/1/02/209/007

5 + 5-Packung: EU/1/02/209/008

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

Oktober 2020

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

VERKAUFABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Dynastat 40 mg Pulver

10 Durchstechflaschen: EU/1/02/209/005
[N 2]

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel

1 + 1-Packung: EU/1/02/209/006

5 + 5-Packung: EU/1/02/209/008 **[N 1]**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Dynastat 40 mg Pulver

10 Durchstechflaschen: EU/1/02/209/005

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel

1 + 1-Packung: EU/1/02/209/006

5 + 5-Packung: EU/1/02/209/008

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt