

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

40 mg Durchstechflasche: Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Parecoxib (als 42,36 mg Parecoxib-Natrium vorliegend) zum Auflösen. Nach dem Auflösen beträgt die endgültige Parecoxib-Konzentration 20 mg / ml.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes bis fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeit-Behandlung von postoperativen Schmerzen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg und wird intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) angewendet. Anschließend kann 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 (siehe Abschnitt 6.6 zu Angaben über die Herstellung einer Injektionslösung).

Ältere Patienten: Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich. Bei älteren Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, sollten Sie

die Behandlung jedoch mit der Hälfte der empfohlenen Dynastat-Dosis beginnen und die maximale Tagesdosis auf 40 mg reduzieren (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score 5 - 6) ist im allgemeinen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score 7 - 9) beginnen Sie die Dynastat-Behandlung mit Vorsicht und mit der Hälfte der empfohlenen Dosis und reduzieren Sie die Tageshöchstdosis auf 40 mg. 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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Aufgrund der Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml / Min.) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml / Min.) keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei Patienten mit einer Neigung zur Flüssigkeitsretention Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche: Dynastat wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale (GI) Blutungen.

Patienten, die nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich COX-2 (Cyclooxygenase-2) -Hemmern mit Bronchospasmus, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotischen Ödemen, Urtikaria oder sonstigen allergischen Erkrankungen reagiert haben.

Drittes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Schwere Leberfunktionsstörung (Serum-Albumin < 25 g / l oder Child-Pugh Score ≥ 10).

Entzündliche Darmerkrankungen.

Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III - IV).

Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit und / oder zerebrovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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).

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

Im Falle von Anzeichen einer Verschlechterung der spezifischen klinischen Symptome bei solchen Patienten, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Parecoxib ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). Abgesehen von koronaren Bypass-Operationen ist Dynastat bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht untersucht worden. Studien zu anderen chirurgischen Eingriffen außer Bypass-Operationen schlossen nur Patienten mit dem ASA (American Society of Anesthesiology)-Status I - III ein.

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).

Unter Parecoxib wurden gastrointestinale Komplikationen [Perforationen, Ulzera und Blutungen (PUBs)] beobachtet, einige von diesen verliefen tödlich. Daher ist bei der Behandlung von Patienten, mit besonders hohem Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR Vorsicht geboten: z. B. bei älteren Patienten, bei Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder Acetylsalicylsäure anwenden, oder bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen wie Ulzera oder Magen-Darm-Blutungen in der Vorgeschichte.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure (selbst in niedriger Dosis) besteht unter Parecoxib, anderen COX-2-Hemmern oder NSAR ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen. Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (Geschwüre und andere Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Parecoxib-Natrium und Acetylsalicylsäure (ASS), selbst bei niedriger Dosierung.

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 wenig Erfahrungen.

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Blutplättchen kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe von kardiovaskulären thromboembolischen Erkrankungen. Da Parecoxib die Thrombozytenaggregation nicht hemmt, sollten gerinnungshemmende Therapien (z. B. mit Acetylsalicylsäure) nicht abgesetzt werden bzw. bei Patienten mit einem Risiko für oder einer Anamnese mit kardiovaskulären oder anderen thrombotischen Ereignissen (Vorgeschichte mit Myokardinfarkt, Angina pectoris, ischämischer Herzkrankheit, atherosklerotischer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Ereignissen, zerebraler Ischämie, koronaren Bypassoperationen oder peripheren Gefäßoperationen) in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Aufgrund der oben beschriebenen pharmakodynamischen Eigenschaften von selektiven COX-2-Hemmern ist bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit in der Krankengeschichte Vorsicht geboten. Im Falle von Anzeichen einer Verschlechterung der spezifischen klinischen Symptome bei solchen Patienten, sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und ein Absetzen der Behandlung mit Parecoxib ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 5.1). Abgesehen von koronaren Bypass-Operationen ist Dynastat bei anderen Eingriffen zur kardiovaskulären Revaskularisation nicht untersucht worden.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten, die Valdecoxib erhielten, über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit tödlichem Ausgang, einschließlich Erythema multiforme, exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet. Solche schwerwiegenden Hautreaktionen können auch für Parecoxib (das Prodrug von Valdecoxib) nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für solche Ereignisse scheint für die Patienten zu Beginn der Behandlung am höchsten zu sein; in der Mehrzahl der Fälle trat das Ereignis in den ersten beiden Behandlungswochen auf.

Beim ersten Anzeichen eines Hautausschlags, einer Schleimhautläsion oder irgendwelcher anderer Überempfindlichkeitssymptome sollte Parecoxib abgesetzt werden. Im Vergleich mit anderen selektiven COX-2-Hemmern scheint die Melderate für schwerwiegende Hautreaktionen mit Valdecoxib 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.

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.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten, die Parecoxib erhielten, über akute 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.

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

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Störungen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und Dynastat gegebenenfalls abgesetzt 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.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dynastat mit Warfarin und anderen oralen Antikoagulanzen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die bekannterweise die Cyclooxygenase- / Prostaglandinsynthese hemmen, wird die Anwendung von Dynastat bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.1).

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 niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg) gegeben werden kann. In klinischen Studien zeigte sich - wie auch bei anderen NSAR - bei gemeinsamer Anwendung mit niedrig-dosierter 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-Natrium mit Heparin hatte keinen Effekt auf die Pharmakodynamik von Heparin (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) verglichen mit Heparin alleine.

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva reduzieren. Wie bei NSAR kann das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz ansteigen, wenn ACE-Hemmer oder Diuretika zusammen mit Parecoxib-Natrium angewendet werden.

Es wird angenommen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Cyclosporin oder Tacrolimus die nierenschädigende Wirkung von Cyclosporin oder Tacrolimus verstärkt wird. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, wenn Parecoxib-Natrium mit einem dieser Arzneimittel zusammen angewendet wird.

Dynastat kann zusammen mit Opioid-Analgetika gegeben werden. Wenn Dynastat zusammen mit Morphin angewendet wird, kann eine geringere Morphin-Dosis (um 28 - 36 %) eingesetzt werden, um den gleichen klinischen Grad für eine Analgesie zu erzielen.

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-Natrium-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-Plasmaexposition (CYP2C19-Substrat) 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 Wechselwirkungsstudien an Patienten mit rheumatoider Arthritis, die wöchentlich intramuskulär Methotrexat erhielten, hatte oral gegebenes Valdecoxib (40 mg zweimal täglich) keine klinisch signifikante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Methotrexat. Allerdings sollte bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Arzneimittel eine angemessene Überwachung der Methotrexat-

bedingten Toxizität in Erwägung gezogen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Valdecoxib und Lithium führte zu einer signifikanten Abnahme der Serum-Clearance (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-Natrium-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-Natrium 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. gegebenem Propofol oder i.v. gegebenem 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-Natrium zeigte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von entweder i.v. gegebenem Fentanyl oder i.v. gegebenem Alfentanil (CYP3A4-Substrate).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von Dynastat im letzten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert, da es, wie andere Arzneimittel, für die eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese bekannt ist, einen vorzeitigen Verschluss des

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die COX-2 hemmen, wird die Anwendung von Dynastat bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.3).

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Parecoxib-Natrium bei Schwangeren oder während des Geburtsvorgangs vor. Studien an Tieren haben Wirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit gezeigt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Dynastat darf deshalb während der ersten beiden Trimester der Schwangerschaft oder während des Geburtsvorgangs nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Patientin ist größer als das mögliche Risiko für den Fötus.

Stillzeit:

Parecoxib, Valdecoxib (sein aktiver Metabolit) und ein aktiver Metabolit des Valdecoxib gehen in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Valdecoxib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Dynastat darf nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Dynastat auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch dürfen Patienten, die sich unter Behandlung mit Dynastat bekommen, schwindelig oder schläfrig fühlen, weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien waren unter den mit Dynastat behandelten Patienten 1962 Patienten mit postoperativen Schmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger als bei Placebo beobachtet und wurden bei 1543 Patienten berichtet, denen im Rahmen von 12 placebokontrollierten Studien 20 mg oder 40 mg Dynastat als Einzeldosis oder als Mehrfachdosen (bis zu 80 mg / Tag) gegeben wurden. Die Studien umfassten dentale, gynäkologische, orthopä-

dische Operationen oder koronare Bypass-Operationen sowie die präoperative Anwendung bei Dental- und orthopädischen Operationen. Bei diesen Studien lag die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen bei den mit Dynastat behandelten Patienten bei 5,0 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten bei 4,3 %.

[Sehr häufig (> 1 / 10), häufig (> 1 / 100, < 1 / 10), gelegentlich (> 1 / 1000, < 1 / 100), selten (> 1 / 10.000, < 1 / 1000), sehr selten (< 1 / 10.000 einschließlich Einzelfälle)]

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: abnormale seröse Wunddrainage im Sternum, Wundinfektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: postoperative Anämie
Gelegentlich: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokalämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Agitation, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Hypoästhesie
Gelegentlich: zerebrovaskuläre Störungen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich: Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pharyngitis, respiratorische Insuffizienz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: alveoläre Osteitis (trockene Alveole), Dyspepsie, Flatulenz
Gelegentlich: gastroduodenale Ulzera

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus
Gelegentlich: Ekchymose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Oligurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: periphere Ödeme

Untersuchungen

Häufig: erhöhtes Kreatinin im Blut
Gelegentlich: SGOT erhöht, SGPT erhöht, erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte,

Die folgenden seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben und können auch für Dynastat nicht ausgeschlossen werden: Bronchospasmus und Hepatitis.

Bei Patienten, die sich einer aorto-koronaren Bypass-Operation unterzogen haben, kommt es nach Anwendung von Dynastat zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen wie z. B. kardiovaskuläre / thromboembolische Ereignisse, tiefe chirurgische Infektionen oder Komplikationen bei der sternalen Wundheilung. Die kardiovaskulären / thromboembolischen Ereignisse schließen Myokardinfarkt, Schlaganfall / transitorische ischämische Attacken (TIA), Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen ein (siehe Abschnitt 4.3 und 5.1).

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden die folgenden seltenen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit Parecoxib beobachtet: akute Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, Erythema multiforme sowie Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen und Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Valdecoxib beobachtet, die auch für Parecoxib nicht ausgeschlossen werden können: Myokardinfarkt (sehr selten), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Parecoxib-Überdosierung berichtet.

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: Coxibe, ATC Code: M01AH04

Parecoxib ist ein Prodrug von Valdecoxib. Valdecoxib ist ein innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs selektiver Cyclooxygenase-2(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 Magengeschwüren 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.

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 - 13 Minuten ein, mit einer klinisch be-

deutsamen Analgesie nach 23 - 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.

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 - 21 %) erhalten hatten, - obwohl höher als bei Placebo (5 - 12 %) - statistisch signifikant niedriger als die Inzidenz, die mit NSAR (66 - 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-Natrium 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 niedrig dosierte Acetylsalicylsäure.

Die erste CABG-Studie war eine 14-tägige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden mindestens 3 Tage lang mit zweimal täglich 40 mg Parecoxib-Natrium i.v. gefolgt von zweimal täglich 40 mg Valdecoxib (Parecoxib-Natrium / Valdecoxib-Gruppe: n = 311) oder mit Placebo / Placebo (n = 151) behandelt. Es wurden neun 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-Traktes; Infektionen; nichtinfektiöse Lungenbeschwerden und Tod). Im Vergleich zur Placebogruppe ergab sich in der Parecoxib-Natrium / 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 vier 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 randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet: 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.

Verträglichkeitsstudie bei allgemein chirurgischen Eingriffen: 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 generellen Verträglichkeitsprofil (einschließlich der vier oben in der zweiten 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 jungen und älteren 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 2 x 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 Dosierungsbereich in etwa linear. Die AUC und C_{max} ist 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-Natrium 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 ver-

gleichbar. Die durchschnittliche C_{max} von Parecoxib war nach i.m. Gabe niedriger im Vergleich zur i.v. Bolus-Gabe, was auf eine langsame extravaskuläre Resorption nach i.m. Gabe zurückzuführen ist. Diese Abnahme wird als nicht klinisch bedeutend betrachtet, da die C_{max} von Valdecoxib vergleichbar ist, unabhängig von einer i.v. oder i.m. Gabe von Parecoxib-Natrium.

Verteilung

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

Metabolisierung

Parecoxib wird *in vivo* schnell und nahezu vollständig in Valdecoxib und Propionsäure umgewandelt, mit einer Plasmahalbwertszeit von ungefähr 22 Minuten. Die Eliminierung von Valdecoxib erfolgt über einen ausgeprägten Leberstoffwechsel und schließt verschiedene Abbauege 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 wird nicht erwartet, dass dieser Metabolit nach Gabe therapeutischer Dosen von Parecoxib-Natrium eine klinisch signifikante Wirkung hat.

Eliminierung

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

Ältere Freiwillige

Dynastat wurde in Rahmen von Pharmakokinetik- und Therapiestudien an 335 älteren Patienten (65 - 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).

Leberfunktionsstörung

Mäßige Leberfunktionsstörungen führen nicht zu einer Reduzierung oder Erhöhung der Umwandlungsrate von Parecoxib zu Valdecoxib. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score 7 - 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

Präklinische Daten aus Standarduntersuchungen zu Sicherheitspharmakologie und chronischer Toxizität mit dem Zweifachen der maximalen Humanexposition ergaben für den Menschen kein spezielles Risiko. 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 0,8fachen der systemischen Exposition bei älteren Menschen bei der maximalen empfohlenen therapeutischen Tagesdosis von 80 mg. Höhere Dosen waren mit einer Verschlimmerung und verzögerten Heilung von Hautinfektionen verknüpft, einem Effekt, der

wahrscheinlich mit einer COX-2-Inhibition verbunden 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-Natrium 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 Potential von Parecoxib-Natrium wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Pulver

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
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

40 mg Durchstechflaschen: Nach dem Auflösen in Natriumchlorid-Lösung 9 mg / ml (0,9 %) enthält Dynastat ungefähr 0,44 mEq Natrium pro Durchstechflasche.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen als den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden.

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

Die Verwendung von Ringer-Laktat-Injektionslösung oder Glucose 50 g / l (5 %) in Ringer-Laktat-Injektionslösung zum Auflösen wird dazu führen, 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.

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 g / l (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

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das aseptisch zubereitete Produkt sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei 25 °C betragen sollten, es sei denn, die Herstellung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung vor der Zubereitung.

Die zubereitete Lösung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Dynastat 40 mg Pulver:

Durchstechflaschen mit Parecoxib-Natrium
40 mg Durchstechflaschen:
Durchstechflaschen (5 ml) aus farblosem Glas Typ I mit einem Laminat-Stopfen, die mit einem violetten Schnappverschluss auf

dem Aluminium-Siegel verschlossen sind.

Dynastat ist in Packungen mit 10 Durchstechflaschen (N2) erhältlich.

Dynastat 40 mg Pulver und Lösungsmittel: Durchstechflaschen mit Parecoxib-Natrium 40 mg Durchstechflaschen:

Durchstechflaschen (5 ml) aus farblosem Glas Typ I mit einem Laminat-Stopfen, die mit einem violetten Schnappverschluss auf dem Aluminium-Siegel verschlossen sind.

Ampullen mit Lösungsmittel

2 ml Ampulle: farbloses Neutralglas, Typ I

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 (N1): enthält 1 Durchstechflasche mit 40 mg Parecoxib und 1 Ampulle mit 2 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg / ml (9 %).

3+3-Packung (N1): enthält 3 Durchstechflaschen mit 40 mg Parecoxib und 3 Ampullen mit 2 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg / ml (9 %).

5+5-Packung (N1): enthält 5 Durchstechflaschen mit 40 mg Parecoxib und 5 Ampullen mit 2 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg / ml (9 %).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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-Lösung 9 mg / ml (0,9 %) Glucoseinfusionslösung 50 g / l (5 %) Natriumchlorid 4,5 mg / ml (0,45 %) und Glucose-Injektionslösung 50 g / l (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 weiteren zur Zubereitung

zulässigen Lösungsmittel sind:
Glucoseinfusionslösung 50 g / l (5 %)
Natriumchlorid 4,5 mg / ml (0,45 %) und
Glucose-Injektionslösung 50 g / l (5 %)

Vorgehensweise bei der Zubereitung

Arbeiten Sie aseptisch, um lyophilisiertes Parecoxib (als Parecoxib-Natrium) 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 erlaubten 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 muss Dynastat 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-Lösung 9 mg / ml (0,9 %)
Glucose-Infusionslösung 50 g / l (5 %)
Natriumchlorid 4,5 mg / ml (0,45 %) und
Glucose-Injektionslösung 50 g / l (5 %)
Ringer-Laktat-Injektionslösung.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Jegliche nicht verwendeten Lösungsmittel, Pulver oder Abfallmaterialien sind gemäß den nationalen Bestimmungen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pharmacia Europe EEIG
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.03.2002

10. STAND DER INFORMATION

~~Januar~~ Februar 2005

Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Repräsentant in Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (07 21) 61 01-90 00
Fax: (07 21) 62 03-90 00

spcde-5v4dy-pv,l-40