ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 40 mg di parecoxib (come 42,36 mg di parecoxib sodico). Dopo ricostituzione, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Ogni 2 mL di polvere ricostituita contengono 40 mg di parecoxib.

Eccipiente con effetti noti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose.

Dopo ricostituzione in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mmol di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici della COX-2 può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace. L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Uso concomitante con analgesici oppiacei
Gli analgesici oppiacei possono essere utilizzati in associazione al parecoxib al dosaggio descritto nel paragrafo sopra riportato. In tutte le valutazioni cliniche parecoxib è stato somministrato con dosi fisse mentre gli oppiacei sono stati somministrati al bisogno.

Anziani:
Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) non è in genere necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, nei pazienti anziani con un peso corporeo inferiore ai 50 kg, il trattamento deve essere iniziato con una dose di Dynastat pari alla metà di quella normalmente raccomandata e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non sono disponibili dati clinici in pazienti affetti da compromissione epatica severa (Punteggio Child-Pugh ≥ 10), pertanto l'impiego di Dynastat è controindicato in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Nei pazienti con lieve compromissione epatica (Punteggio Child-Pugh 5-6) non è generalmente necessario procedere ad un aggiustamento della dose. I pazienti con moderata compromissioneepatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare la terapia con cautela e con un dosaggio di Dynastat pari alla metà di quello normalmente raccomandato e devono ridurre la dose massima giornaliera a 40 mg.

Compromissione renale
Nei pazienti con alterazione compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min.) o nei pazienti che possono essere predisposti alla ritenzione di liquidi il trattamento con parecoxib deve essere iniziato alla minima dose raccomandata (20 mg) e la funzionalità renale del paziente deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sulla base dei risultati di farmacocinetica, nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina 30-80 mL/min.) non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di parecoxib nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto parecoxib non è raccomandato in questi pazienti.

Modo di somministrazione
L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere adeguatamente lavata con una soluzione compatibile prima e dopo la somministrazione di Dynastat.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;
  oppure
- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

La somministrazione per via endovenosa di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili contenente glucosio 50 mg/mL (5 %) o di altri solventi non elencati sopra, **non** è raccomandata in quanto può provocare la precipitazione di parecoxib dalla soluzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di reazioni allergiche gravi da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come sindrome di Stevens-Johnson, sindrome da reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*, sindrome DRESS), epidermolisi necrotica, eritema multiforme o pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

Soggetti nei quali si siano verificati broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2.

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Severa insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/L o punteggio Child-Pugh ≥0).

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dynastat è stato studiato in chirurgia odontoiatrica, ortopedica, ginecologica (principalmente in caso di isterectomia) e in interventi di bypass aorto-coronarico. L'esperienza nell'ambito di altre tipologie di intervento chirurgico, ad esempio in chirurgia gastrointestinale o urologica, è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di parecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con parecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere interrotta la terapia con parecoxib.

<u>Apparato cardiovascolare</u>
Il trattamento a lungo termine con gli inibitori della COX-2 è stato associato al rischio di eventi avversi cardiovascolari e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio.

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con parecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con parecoxib se in questi pazienti si osserva un peggioramento di specifici sintomi clinici. Dynastat non è stato studiato in procedure di rivascolarizzazione cardiovascolare diverse dall'intervento di bypass aorto-coronarico (CABG). Gli studi su tipi di intervento chirurgico diversi dall'intervento di bypass aorto-coronarico hanno incluso solo pazienti in classe American Society of Anaesthesiology (ASA) I-III.

Acido acetilsalicilico e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetto sulla funzionalità piastrinica. Pertanto, la terapia antipiastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in concomitanza a warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di parecoxib con altri FANS (escluso acido acetilsalicilico) deve essere evitato.

Dynastat può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi isolati relativi all'aggravarsi di infezioni dei tessuti molli in concomitanza all'uso di FANS e nel corso di studi preclinici con Dynastat (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel monitorare l'incisione chirurgica nei pazienti operati trattati con Dynastat verificandone eventuali segni di infezione.

Apparato gastrointestinale
Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale (GI) superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con parecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, o pazienti con anamnesi positiva per patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale o pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico. La classe dei FANS è associata anche ad un aumento delle complicanze gastrointestinali se somministrata contemporaneamente con glucocorticoidi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, altri farmaci antipiastrinici, altri FANS o in pazienti che assumono alcolici. Quando parecoxib viene somministrato insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee, incluso eritema multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens-Johnson (alcuni casi con esito fatale) sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib. Inoltre, sono stati segnalati casi di epidermolisi necrotica con esito fatale nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) e non possono essere esclusi per parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcuni FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati a un aumento del rischio di eruzioni fisse da farmaco generalizzate e bollose (GBFDE). Sulla base di altre gravi reazioni cutanee riportate durante il trattamento con celecoxib e valdecoxib, l'esposizione a parecoxib può provocare la sindrome DRESS. I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento.

I medici devono adottare le misure appropriate per monitorare eventuali reazioni cutanee gravi nel corso della terapia (ad esempio visite aggiuntive al paziente). Si deve raccomandare ai pazienti di segnalare immediatamente al medico qualsiasi reazione cutanea.

Il trattamento con parecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. E' noto che con i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed anche con altri farmaci, possono verificarsi reazioni cutanee gravi. Tuttavia, la frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2. I pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che non hanno una storia anamnestica di allergie alle sulfonamidi possono essere anche a rischio di gravi reazioni cutanee.

Ipersensibilità
Reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con valdecoxib e parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni si sono

verificate in pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di parecoxib deve essere sospesa ai primi segni di ipersensibilità.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione severa verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare ipotensione severa.

Ritenzione idrica, edema, reni
Come per altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, in alcuni pazienti in trattamento con parecoxib sono stati osservati ritenzione idrica e edema. Parecoxib deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, edema pre-esistente o con altre condizioni predisponenti o che possono peggiorare la ritenzione idrica, inclusi i pazienti in trattamento con diuretici o comunque a rischio di ipovolemia.
Nel caso in cui ci sia evidenza clinica di un deterioramento delle condizioni di questi pazienti, devono essere adottate appropriate misure, inclusa la sospensione di parecoxib.

Nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib sono stati segnalati episodi di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Poiché l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può determinare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi, si deve esercitare cautela nel somministrare Dynastat a pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2) o ipertensione, o a pazienti con funzionalità cardiaca o epatica compromessa o qualora questi siano affetti da altre condizioni che predispongano alla ritenzione di liquidi.

Si raccomanda cautela quando si inizia la terapia con Dynastat in pazienti disidratati. In questo caso è consigliabile procedere alla loro reidratazione prima di iniziare la terapia con Dynastat.

Ipertensione
Come con tutti gli altri FANS, parecoxib può portare all'insorgenza di una nuova ipertensione o peggioramento di quella pre-esistente ed entrambe possono contribuire all'aumento di incidenza di eventi cardiovascolari.
Parecoxib, deve essere usato con cautela in pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'inizio e nel corso della terapia con parecoxib. Se la pressione aumenta significativamente, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Insufficienza epatica
Si raccomanda di utilizzare Dynastat con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) (vedere paragrafo 4.2).

Uso con anticoagulanti orali
L'uso concomitante di FANS con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento. Gli anticoagulanti orali includono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e nuovi anticoagulanti orali (ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban) (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche
La terapia anticoagulante deve essere monitorata, in particolare durante i primi giorni di terapia con Dynastat in pazienti già in trattamento con warfarin o con altri anticoagulanti orali, dal momento che questa tipologia di pazienti presenta un più elevato rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con parecoxib o quando il dosaggio di parecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4).

Dynastat non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica o del tempo di sanguinamento mediati dall'acido acetilsalicilico. Studi clinici hanno dimostrato che Dynastat può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤325 mg). Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di parecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di parecoxib e di eparina non ha avuto effetti sulla farmacodinamica dell'eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata) rispetto alla sola eparina.

L'inibizione delle prostaglandine indotta dai FANS, compresi gli inibitori della COX-2, può ridurre l'effetto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), degli antagonisti dell'angiotensina II, dei beta-bloccanti e dei diuretici. Questa interazione deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono parecoxib insieme agli ACE inibitori, agli antagonisti dell'angiotensina II, ai beta-bloccanti e ai diuretici.

Nei pazienti anziani, con riduzione della volemia (inclusi coloro che sono in terapia con diuretici), o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione concomitante di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, e ACE inibitori o antagonisti dell'Angiotensina II, può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Tali effetti sono generalmente reversibili.

Pertanto, la somministrazione concomitante di questi farmaci deve essere eseguita con cautela. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e occorre valutare se sia necessario monitorare la loro funzionalità renale all'inizio del trattamento concomitante e in seguito, periodicamente.

L'associazione di FANS con ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus a causa degli effetti dei FANS sulle prostaglandine renali. La funzionalità renale dovrebbe essere monitorata quando parecoxib e una qualsiasi di queste sostanze vengano somministrate contemporaneamente.

Dynastat può essere utilizzato in associazione agli analgesici oppiacei. Negli studi clinici, il fabbisogno giornaliero degli oppiacei somministrati al bisogno si è ridotto in modo significativo quando questi farmaci sono stati somministrati insieme al parecoxib.

<u>Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di parecoxib (o della sua porzione attiva valdecoxib)</u>
Parecoxib viene rapidamente idrolizzato in sostanza attiva valdecoxib. Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo di valdecoxib è mediato principalmente dagli isoenzimi citocromiali 3A4 e 2C9.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (62% e 19% rispettivamente) quando quest'ultimo viene somministrato in associazione a fluconazolo (prevalentemente un inibitore del CYP2C9) ad indicare che la dose di parecoxib deve essere ridotta in pazienti trattati con fluconazolo.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (38% e 24% rispettivamente) in caso di somministrazione concomitante al ketoconazolo (inibitore del CYP3A4), tuttavia un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto in generale necessario per i pazienti trattati con ketoconazolo.

Gli effetti dell'induzione enzimatica non sono stati studiati. Il metabolismo di valdecoxib può aumentare nel caso in cui questo venga somministrato insieme a farmaci che inducono enzimi quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina o desametasone.

<u>Effetti di parecoxib (o del suo metabolita attivo valdecoxib) sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali</u>

Il trattamento con valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato di 3 volte la concentrazione plasmatica di destrometorfano (substrato del citocromo CYP2D6). Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat insieme ad altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal citocromo CYP2D6 che hanno margini terapeutici ristretti (ad esempio, flecainide, propafenone e metoprololo).

L'esposizione plasmatica di omeprazolo (substrato del citocromo CYP2C19) somministrato ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno è aumentata del 46 % in seguito a somministrazione di valdecoxib 40 mg due volte al giorno per 7 giorni, mentre l'esposizione plasmatica al valdecoxib è rimasta inalterata. Questi risultati dimostrano che, nonostante valdecoxib non sia metabolizzato dal citocromo CYP2C19, valdecoxib potrebbe essere un inibitore di questo isoenzima. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in associazione a farmaci noti per essere substrati del citocromo CYP2C19 (ad esempio fenitoina, diazepam o imipramina).

Nel corso di due studi di interazione farmacocinetica, in pazienti con artrite reumatoide trattati settimanalmente con una dose stabile di metotrexato (5-20 mg/settimana, come dose singola per via orale o intramuscolare), valdecoxib, somministrato per via orale (10 mg due volte al giorno o 40 mg due volte al giorno) ha mostrato scarso o nessun effetto sulle concentrazioni plasmatiche del metotrexato allo stato stazionario. Tuttavia, si consiglia cautela quando il metotrexato viene somministrato in concomitanza con i FANS, poiché la somministrazione dei FANS può portare a un aumento dei livelli plasmatici del metotrexato. Un monitoraggio adeguato della tossicità da metotrexato deve essere preso in considerazione qualora parecoxib e metotrexato vengano somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e litio ha provocato riduzioni significative della clearance sierica (25%) e della clearance renale (30%) del litio con un'esposizione sierica superiore del 34% rispetto al solo litio. Le concentrazioni sieriche del litio devono essere attentamente monitorate quando viene avviata o monitorata la terapia con parecoxib in pazienti in trattamento con litio.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e glibenclamide (substrato del citocromo CYP3A4) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica (esposizione) o sulla farmacodinamica (livelli di glucosio e di insulina nel sangue) di glibenclamide.

Anestetici iniettabili
La somministrazione concomitante di parecoxib 40 mg per via endovenosa e propofol (substrato del CYP2C9) o midazolam (substrato del CYP3A4) non ha modificato la farmacocinetica (metabolismo ed esposizione) o la farmacodinamica (effetti sull'elettrocardiogramma, test psicomotori e tempo di risveglio dalla sedazione) di propofol o midazolam somministrati per via endovenosa. Inoltre, la somministrazione concomitante di valdecoxib non ha avuto effetti significativi sul metabolismo a livello epatico o intestinale mediato dal citocromo CYP3A4 di midazolam somministrato per via orale. La somministrazione di parecoxib 40 mg per via endovenosa non ha alterato la farmacocinetica di fentanile o alfentanile (substrati del CYP3A4) somministrati per via endovenosa.

Anestetici inalabili
Non sono stati condotti studi specifici di interazione. In studi di chirurgia nel corso dei quali parecoxib è stato somministrato in fase preoperatoria, non è stata osservata alcuna interazione a livello di farmacodinamica in pazienti trattati con parecoxib e sostanze anestetiche per via inalatoria quali ossido nitroso ed isoflurano (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'uso di parecoxib in gravidanza o durante il travaglio. Tuttavia, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla gravidanza. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto in seguito all'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Negli animali,

la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso parecoxib, ha mostrato un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrionale e fetale (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). A partire dalla 20ª settimana di gravidanza, l'uso di Dynastat può causare oligoidramnios derivante da una disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento ed è di solito reversibile dopo la sua interruzione. Inoltre, sono stati segnalati casi di restringimento del dotto arterioso nel secondo trimestre dopo il trattamento, la maggior parte dei quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, nel corso del primo e del secondo trimestre di gravidanza, Dynastat non deve essere somministrato se non in caso di assoluta necessità. Se Dynastat viene utilizzato da una donna che sta tentando il concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile. A partire dalla 20ª settimana di gestazione, è necessario prendere in considerazione il monitoraggio prenatale per escludere l'oligoidramnios e il restringimento del dotto arterioso in seguito all'esposizione a Dynastat per diversi giorni. Se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso, Dynastat deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (restringimento/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra).

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, posso essere esposti a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento , un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine con conseguente travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, Dynastat è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento
La somministrazione di una singola dose di parecoxib a donne in seguito a parto cesareo, ha provocato il passaggio di una quantità relativamente bassa di parecoxib e del suo metabolita attivo valdecoxib nel latte materno, con conseguente assunzione di una dose relativamente bassa da parte del neonato (circa l'1% della dose materna dopo aggiustamento per il peso corporeo). Dynastat non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Analogamente a qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, l'uso di Dynastat non è raccomandato a donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.3,5.1 e 5.3).

In base al meccanismo d'azione, l'uso di FANS potrebbe ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici; questo in alcune donne è stato associato ad infertilità reversibile. Nelle donne con difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini per l'infertilità occorre prendere in considerazione l'interruzione della terapia con FANS, incluso Dynastat.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza in seguito a somministrazione di Dynastat devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La reazione avversa più comune con Dynastat è la nausea. Le reazioni più gravi vanno da non comuni a rare e includono eventi cardiovascolari quali infarto del miocardio e ipotensione severa, così come eventi di ipersensibilità quali anafilassi, angioedema e reazioni cutanee severe. Pazienti in trattamento con Dynastat sottoposti ad un intervento di by-bass coronarico sono esposti ad un più elevato rischio di eventi avversi quali eventi cardiovascolari/tromboembolici (incluso infarto del miocardio, ictus/TIA, embolia polmonare e trombosi venosa profonda (vedere sezione 4.3 e 5.1), infezioni chirurgiche profonde e complicazioni dei processi riparativi della ferita sternale.

Tabella con elenco delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto parecoxib (N=5.402) in 28 studi clinici controllati con placebo. I dati derivanti dall'esperienza post-marketing sono stati classificati con "frequenza non nota" perché le rispettive frequenze non possono essere valutate sulla base dai dati disponibili. In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono riportate secondo la terminologia MedDRA e presentate in ordine decrescente di gravità.

Frequenza delle reazioni avverse del medicinale				
Molto comune (≥ 1/10)	*Comune (≥ 1/100, < 1/10)*	*Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)*	*Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)*	*Non nota*
Infezioni e infestazioni				
	Faringite, osteiti alveolari (alveolite post-estrazione)	Drenaggio anomalo del siero della ferita sternale, infezione della ferita		
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Anaemia postoperatoria	Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario				
			Reazioni anafilattoidi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
	Ipokaliemia	Iperglicemia, anoressia		
Disturbi psichiatrici				
	Agitatazione, insomnia			
Patologie del sistema nervoso				
	Ipoestesia, capogiri	Disturbi cerebrovascolari		
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
		Dolore all'orecchio		

Frequenza delle reazioni avverse del medicinale				
Molto comune (≥ 1/10)	*Comune (≥ 1/100, < 1/10)*	*Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)*	*Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)*	*Non nota*
Patologie cardiache				
		Infarto del miocardio, bradicardia		Collasso circolatorio, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia
Patologie vascolari				
	Ipertensione, ipotensione	Ipertensione (aggravata), ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
	Insufficienza respiratoria	Embolia polmonare		Dispnea
Patologie gastrointestinali				
Nausea	Dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, flatulenza	Ulcerazione gastroduodenale, disturbo da reflusso gastroesofageo, bocca secca, rumori gastrointestinali anormali	Pancreatite, esofagite, edema della bocca (gonfiore periorale)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Prurito, iperidrosi	Ecchimosi, eruzione cutanea, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Dolore dorsale	Artralgia		
Patologie renali e urinarie				
	Oliguria		Insufficienza renale acuta	Insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Edema periferico	Astenia, dolore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezioni		Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi e angioedema
Esami diagnostici				
	Aumento della creatininemia	Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della lattato deidrogenasi, aumento di SGOT, aumento di SGPT, aumento dell'azotemia		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
		Complicazioni post-procedurali (pelle)		

Descrizione di selezionate reazioni avverse
Durante la fase di commercializzazione epidermolisi necrotica è stata segnalata in associazione all'uso di valdecoxib e non può essere esclusa per parecoxib (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, le seguenti reazioni avverse gravi sono state raramente riportate in associazione ai FANS e non possono essere escluse per Dynastat: broncospasmo ed epatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio da parecoxib sono stati associati a reazioni avverse descritte anche con dosi raccomandate di parecoxib.

In caso di sovradosaggio acuto, i pazienti devono essere trattati con un trattamento sintomatico e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib non viene eliminato tramite emodialisi. La diuresi o l'alcalinizzazione dell'urina possono non essere metodi efficaci dato l'elevato legame di valdecoxib alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antireumatici e antinfiammatori, Coxib, codice ATC: M01AH04

Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib è un inibitore selettivo della COX-2, efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo della dose clinicamente efficace. La cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme dellacicloossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidi che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antipiastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

Parecoxib è stato utilizzato in una serie di interventi chirurgici maggiori e minori. L'efficacia di Dynastat è stata stabilita nel corso di studi clinici sul dolore nell'ambito di interventi di chirurgia odontoiatrica, ginecologica (isterectomia), ortopedica (inserimento di protesi del ginocchio e d'anca) e di bypass coronarico. La comparsa del primo percettibile effetto analgesico si è manifestata in 7-13 minuti, l'effetto analgesico clinicamente significativo in 23-39 minuti e l'effetto di picco entro le 2 ore successive la somministrazione di Dynastat 40 mg a dosi singole per via endovenosa o intramuscolare. La portata dell'effetto analgesico della dose di 40 mg è risultata comparabile a quella di ketorolac 60 mg somministrato per via intramuscolare o di ketorolac 30 mg somministrato per via endovenosa.

Dopo somministrazione singola, la durata dell'effetto analgesico si è dimostrata dipendente dalla dose e dal modello clinico del dolore ed è variata da 6 ore fino a più di 12 ore.

Uso di parecoxib oltre 3 giorni
La maggior parte delle sperimentazioni sono state disegnate per la somministrazione di parecoxib fino a 3 giorni. I dati di 3 studi randomizzati controllati con placebo, in cui i protocolli hanno consentito il trattamento di parecoxib per > 3 giorni, sono stati aggregati e analizzati. Nell'analisi aggregata di 676 pazienti, 318 hanno ricevuto placebo e 358 hanno ricevuto parecoxib. Dei pazienti trattati con parecoxib, 317 pazienti hanno ricevuto parecoxib per un massimo di 4 giorni, 32 pazienti per un massimo di 5 giorni, mentre solo 8 pazienti sono stati trattati per un massimo di 6 giorni e 1 paziente per 7 o più giorni. Dei pazienti trattati con placebo, 270 pazienti hanno ricevuto placebo per un massimo di 4 giorni, 43 pazienti per un massimo di 5 giorni, mentre solo 3 pazienti sono stati trattati per un massimo di 6 giorni e 2 pazienti per 7 o più giorni. Entrambi i gruppi avevano dati demografici simili. La durata media (SD) del trattamento è stata di 4,1 (0,4) giorni per parecoxib e 4,2 (0,5) giorni per il placebo, l'intervallo è stato di 4-7 giorni per parecoxib e di 4-9 giorni per il placebo. La manifestazione di eventi avversi nei pazienti trattati con parecoxib per 4-7 giorni (durata mediana 4 giorni) era bassa dopo il trattamento al giorno 3 e simile a quella del placebo.

Effetti di risparmio sugli oppiacei
In un studio clinico controllato verso placebo in ortopedia e chirurgia generale, i pazienti (n=1050) hanno ricevuto Dynastat per via parenterale ad una dose iniziale di 40 mge.v., seguiti da 20 mg due volte al giorno per un minimo di 72 ore, in aggiunta ad un trattamento standard che ha incluso la somministrazione integrativa di oppiacei controllata dal paziente. La riduzione nell'impiego degli oppiacei durante il trattamento con Dynastat nei giorni 2 e 3 è stata di 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28% rispettivamente). Questa riduzione nell'uso degli oppiacei è stata associata a riduzioni significative dei sintomi di distress dovuti al consumo di oppiacei riportati dai pazienti. E' stato osservato un ulteriore sollievo dal dolore rispetto a quando sono stati usati i soli oppiacei. Ulteriori studi condotti in altri contesti chirurgici hanno fornito osservazioni simili. Non sono disponibili dati che indichino un profilo complessivo migliore in termini di eventi avversi con l'uso di parecoxib rispetto al placebo quando utilizzati in associazione agli oppiacei.

Studi sull'apparato gastrointestinale
In studi di breve durata (7 giorni), l'incidenza di ulcere gastroduodenali o di erosioni osservate endoscopicamente in soggetti sani giovani o anziani (età ≥ 65 anni) dopo somministrazione di Dynastat (5-21 %), sebbene sia risultata superiore a quella riscontrata con placebo (5-12 %), è significativamente più bassa da un punto di vista statistico rispetto all'incidenza osservata con i FANS (66-90 %).

Studi sulla sicurezza postoperatoria a seguito di bypass aorto-coronarico
Nell'ambito di due studi di sicurezza controllati verso placebo in cui i pazienti hanno ricevuto parecoxib per almeno 3 giorni, per poi passare al trattamento con valdecoxib orale per una durata totale di 10-14 giorni, in aggiunta alla segnalazione degli eventi avversi di routine, sono state esaminate categorie di eventi precedentemente specificati e aggiudicati da un comitato di esperti indipendente. Durante il trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto una cura antidolorifica standard.

I pazienti sono stati trattati con bassi dosaggi di acido acetilsalicilico prima della randomizzazione e durante i due studi di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 14 giorni, sono stati valutati i pazienti trattati con parecoxib per via endovenosa 40 mg due volte al giorno per un minimo di 3 giorni, seguito da un trattamento con valdecoxib 40 mg due volte al giorno (parecoxib/valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151). Sono state valutate 9 categorie di eventi precedentemente specificati (eventi cardiovascolari tromboembolici, pericardite, nuova insorgenza o esacerbazione di scompenso cardiaco congestizio, disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore, emorragie maggiori senza interessamento del tratto gastrointestinale, infezioni, complicanze polmonari di origine non infettiva e decesso). E' stata osservata un'incidenza significativamente superiore ($p< 0,05$) di eventi

cardiovascolari/tromboembolici (infarto del miocardio, ischemia, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo nel periodo di somministrazione endovenosa (rispettivamente 2,2% e 0,0%) e per l'intera durata dello studio (rispettivamente 4,8% e 1,3%). Le complicazioni di ferite chirurgiche (la maggior parte con interessamento della ferita sternale) sono state osservate con una frequenza maggiore nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib.

Nel secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, sono state valutate quattro categorie di eventi precedentemente specificati (cardiovascolari/tromboembolici; disfunzione renale/insufficienza renale; ulcere/sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore; complicazioni delle ferite sternali). I pazienti sono stati randomizzati entro le 24 ore successive all'intervento di bypass aorto-coronarico come segue: dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale 20 mg ogni 12 ore (n=544) per un trattamento complessivo di 10 giorni; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib orale (n=544); oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo per via orale (n=548). Un'incidenza significativamente superiore (p=0,033) di eventi nella categoria cardiovascolari/tromboembolici è stata rilevata nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib (2,0%) rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo (0,5%). Anche il trattamento con placebo/valdecoxib è stato associato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari tromboembolici rispetto al trattamento con placebo, ma questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Tre dei sei eventi cardiovascolari tromboembolici nel gruppo di trattamento placebo/valdecoxib si sono verificati durante il periodo di trattamento con placebo; questi pazienti non hanno ricevuto valdecoxib. Gli eventi precedentemente specificati che si sono verificati con la massima incidenza in tutti e tre i gruppi di trattamento hanno riguardato la categoria delle complicazioni della ferita chirurgica, incluse le infezioni chirurgiche profonde e i processi riparativi della ferita sternale.

Non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti attivi ed il placebo per nessuna delle altre categorie di eventi precedentemente specificati (disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore o complicazioni della ferita sternale).

Studi di sicurezza in chirugia generale
In un ampio studio (n=1.050) di chirurgia ortopedica/generale maggiore, i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale (20 mg ogni 12 ore) (n=525) per un trattamento complessivo di 10 giorni, oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo orale (n=525). In questi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per parecoxib /valdecoxib rispetto al trattamento con placebo non è stata riscontrata una differenza significativa nel profilo di sicurezza generale, incluse le quattro categorie di eventi precedentemente specificati e sopra descritte per il secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico.

Studi sulle piastrine
Nel corso di una serie di studi clinici di piccole dimensioni, a dosi multiple condotti in soggetti sani giovani e anziani, la somministrazione di Dynastat 20 mg o 40 mg due volte al giorno, non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica o sul sanguinamento rispetto a placebo. In soggetti giovani la somministrazione di Dynastat 40 mg due volte al giorno non ha determinato un effetto clinicamente significativo sull'inibizione della funzionalità piastrinica mediata dall'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, parecoxib viene rapidamente convertito a valdecoxib, la porzione farmacologicamente attiva, mediante idrolisi enzimatica nel fegato.

Assorbimento
L'esposizione di valdecoxib dopo somministrazione di dosi singole di Dynastat, determinata sia in base all'area sotto la curva concentrazione plasmatica verso tempo (AUC) che al picco di concentrazione plasmatica (C_{max}), è approssimativamente lineare nell'intervallo delle dosi cliniche. I

valori di AUC e di C_{max} dopo somministrazione di dosi due volte al giorno sono risultati lineari fino a 50 mg per via endovenosa e 20 mg per via intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib allo *steady state* sono state raggiunte entro 4 giorni in regime di doppia somministrazione giornaliera.

La massima concentrazione plasmatica di valdecoxib è stata raggiunta in circa 30 minuti e in 1 ora circa rispettivamente dopo la somministrazione di dosi singole per via endovenosa e intramuscolare di parecoxib 20 mg. L'esposizione a valdecoxib dopo somministrazioni per via endovenosa e intramuscolare è risultata simile in termini di AUC e C_{max}. L'esposizione a parecoxib è risultata simile in termini di AUC dopo somministrazione sia per via endovenosa sia per via intramuscolare.
Il valore di C_{max} medio di parecoxib successivamente a somministrazione per via intramuscolare è risultato inferiore rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo, fattore attribuibile ad un assorbimento extravascolare rallentato dopo somministrazione per via intramuscolare. Queste riduzioni non sono da considerarsi di rilievo clinico dal momento che il valore di C_{max} di valdecoxib è comparabile in seguito a somministrazione per via intramuscolare e endovenosa.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa è di circa 55 litri. Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98% nell'intervallo di concentrazione ottenuto con i più alti dosaggi raccomandati, ovvero 80 mg/die. Valdecoxib, ma non parecoxib, è ampiamente ripartito negli eritrociti.

Biotrasformazione
In vivo parecoxib viene rapidamente convertito quasi completamente a valdecoxib ed acido propionico con un'emivita plasmatica di circa 22 minuti. L'eliminazione di valdecoxib è da ascrivere ad un intenso metabolismo epatico che coinvolge molteplici vie metaboliche tra le quali quella del citocromo P 450 (CYP) isoenzimi 3A4 e 2C9 e la glucuronizzazione della porzione sulfonamidica (20 % circa). Nel plasma umano è stato identificato un metabolita idrossilato di valdecoxib (attraverso la via citocromiale) che è attivo quale inibitore della COX-2. Questo metabolita rappresenta circa il 10 % della concentrazione di valdecoxib; a causa della bassa concentrazione di questo metabolita non si ritiene che questo possa avere un effetto clinicamente significativo successivamente alla somministrazione di dosi terapeutiche di parecoxib.

Eliminazione
Valdecoxib è eliminato mediante metabolismo epatico e meno del 5 % di valdecoxib si ritrova nelle urine in forma immodificata. Nessuna traccia di parecoxib è stata ritrovata immodificata nelle urine mentre nelle feci sono state riscontrate solo tracce. Circa il 70 % della dose è escreto nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. La clearance plasmatica (CLp) di valdecoxib è di circa 6 litri/ora. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di parecoxib è pari a circa 8 ore.

Anziani
Dynastat è stato somministrato nel corso di studi farmacocinetici e clinici a 335 soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 96 anni). In soggetti anziani sani, la clearance apparente di valdecoxib assunto per via orale è risultata ridotta dimostrando un'esposizione plasmatica di valdecoxib superiore di circa il 40 % rispetto a soggetti giovani sani.
L'esposizione plasmatica di valdecoxib allo *steady state* aggiustata sulla base del peso corporeo è risultata più elevata di circa il 16 % nelle donne anziane rispetto a quanto osservato nei soggetti anziani di sesso maschile (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità renale
Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado ai quali è stato somministrato Dynastat 20 mg per via endovenosa, parecoxib è stato rapidamente rimosso dal plasma. Poiché l'eliminazione di valdecoxib non avviene principalmente a livello renale, non è stata riscontrata alcuna variazione nella clearance di valdecoxib neppure in pazienti con severa alterazione della funzionalità renale o in soggetti dializzati (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità epatica:
Una moderata alterazione della funzionalità epatica non ha provocato una ridotta velocità o efficienza dei meccanismi di conversione di parecoxib a valdecoxib. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare il trattamento alla metà del dosaggio di Dynastat usualmente raccomandato e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg, dal momento che in questa categoria di pazienti le concentrazioni di valdecoxib sono risultate più che raddoppiate (130 %). I pazienti con severa alterazione della funzionalità epatica non sono stati studiati e pertanto non è raccomandato l'uso di Dynastat nei pazienti con severa alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute a 2 volte la massima esposizione nell'uomo a parecoxib. Tuttavia in studi di tossicità a dosi ripetute nel cane e nel ratto, l'esposizione sistemica a valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) è risultata di circa 0,8 volte maggiore dell'esposizione sistemica nell'anziano alla massima dose terapeutica raccomandata di 80 mg al giorno. Dosi più elevate sono state associate con un aggravarsi e una più lenta guarigione delle infezioni della pelle, un effetto associato probabilmente con l'inibizione della COX-2.

In studi di tossicità riproduttiva, l'incidenza della perdita del prodotto del concepimento nella fase seguente l'impianto, del riassorbimento e del ritardo di crescita fetale si sono manifestate a dosaggi che non hanno dato luogo a tossicità per la madre nel corso di studi condotti sul coniglio. Parecoxib non ha alterato la fertilità di ratti di sesso maschile o femminile.

Gli effetti di parecoxib non sono stati valutati nell'ultimo periodo di gravidanza o nel periodo prenatale e postnatale.

Successivamente alla somministrazione di dosi singole di parecoxib per via endovenosa a ratti in allattamento sono state riscontrate nel latte concentrazioni di parecoxib, valdecoxib e di un metabolita attivo di valdecoxib simili a quelle del plasma materno.

Il potenziale cancerogeno di parecoxib non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico anidro.
Acido fosforico e/o idrossido di sodio (per aggiustare il pH).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dynastat e gli oppioidi non devono essere somministrati insieme nella stessa siringa.

L'impiego per la ricostituzione di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili provoca la precipitazione di parecoxib dalla soluzione e perciò **non** è raccomandato.

L'impiego di acqua per preparazioni iniettabili **non** è raccomandato in quanto la soluzione derivante non risulta isotonica.

Dopo ricostituzione
Dynastat non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione utilizzata per somministrare altri medicinali. La linea di infusione deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile (vedere paragrafo 6.6.).

L'iniezione del prodotto ricostituito in linea e.v. che somministra glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per impiego endovenoso non elencati nel paragrafo 6.6 non è raccomandata in quanto può provocare precipitazione del prodotto in soluzione.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto non ricostituito è 3 anni.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata,è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi, 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia, a causa dell'importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effetuata in condizioni asettiche validate e controllate. Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro neutro incolore di tipo I (5 mL) con tappo in gomma butilica, sigillati con sovracapsula rimovibile color porpora in polipropilene montata su di una ghiera di alluminio.

Dynastat è disponibile in confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dynastat deve essere ricostituito prima dell'uso. Dynastat non contiene conservanti. E' necessario avvalersi di tecniche asettiche per la preparazione del prodotto.

Solventi per la ricostituzione
I solventi idonei per la ricostituzione di Dynastat sono:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

Procedura per la ricostituzione
Usare una tecnica asettica per ricostituire parecoxib (come parecoxib) liofilizzato. Togliere la sovracapsula rimovibile color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 mLdi un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino da 40 mg. Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo. L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica.

Una volta ricostituito, il liquido deve apparire come una soluzione trasparente. Dynastat deve essere sottoposto a controllo visivo delle sostanze particellari e dello scoloramento prima della somministrazione. La soluzione non deve essere utilizzata qualora si presenti scolorata o torbida o qualora si riscontri la presenza di residui di sostanze particellari. Dynastat deve essere somministrato entro 24 ore dalla ricostituzione (vedere paragrafo 6.3) o altrimenti dovrà essere eliminato.

Il prodotto ricostituito è isotonico.

Compatibilità della soluzione endovenosa
Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione;
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;
  oppure
- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

Impiego unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2002

Data del rinnovo più recente: 24 gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino con polvere: ciascun flaconcino contiene 40 mg di parecoxib (come 42,36 mg di parecoxib sodico). Dopo ricostituzione, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Ogni 2 mL di polvere ricostituita contengono 40 mg di parecoxib.

Eccipiente con effetti noti: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose.

Dopo ricostituzione in soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mmol di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).
Polvere da bianca a biancastra.

Solvente: soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della ciclossigenasi-2 (COX-2) deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici COX-2 può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace. L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Uso concomitante con analgesici oppiacei
Gli analgesici oppiacei possono essere utilizzati in associazione al parecoxib al dosaggio descritto nel paragrafo sopra riportato. In tutte le valutazioni cliniche parecoxib è stato somministrato con dosi fisse mentre gli oppiacei sono stati somministrati al bisogno.

Anziani
Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) non è in genere necessario un aggiustamento della dose . Tuttavia, nei pazienti anziani con un peso corporeo inferiore ai 50 kg, il trattamento deve essere iniziato con una

dose di Dynastat pari alla metà di quella normalmente raccomandata e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non sono disponibili dati clinici in pazienti affetti da compromissione epatica severa (Punteggio Child-Pugh ≥ 10), pertanto l'impiego di Dynastat è controindicato in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Nei pazienti con lieve compromissione epatica (Punteggio Child-Pugh 5-6) non è generalmente necessario procedere ad un aggiustamento della dose. I pazienti con moderata compromissione epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare la terapia con cautela e con un dosaggio di Dynastat pari alla metà di quello normalmente raccomandato e devono ridurre la dose massima giornaliera a 40 mg.

Compromissione renale
Nei pazienti con alterazione compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min.) o nei pazienti che possono essere predisposti alla ritenzione di liquidi il trattamento con parecoxib deve essere iniziato alla minima dose raccomandata (20 mg) e la funzionalità renale del paziente deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Sulla base dei risultati di farmacocinetica, nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata renale (clearance della creatinina 30-80 mL/min.) non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di parecoxib nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto parecoxib non è raccomandato in questi pazienti.

Modo di somministrazione
L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere adeguatamente lavata con una soluzione compatibile prima e dopo la somministrazione di Dynastat.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione;
  oppure
- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

La somministrazione per via endovenosa di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili contenente glucosio 50 mg/mL (5 %) o di altri solventi non elencati sopra, **non** è raccomandata in quanto può provocare la precipitazione di parecoxib dalla soluzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di reazioni allergiche gravi da farmaco di qualsiasi tipo, in particolare reazioni cutanee come sindrome di Stevens-Johnson, sindrome da reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*, sindrome DRESS),

epidermolisi necrotica, eritema multiforme o pazienti con ipersensibilità accertata alle sulfonamidi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ulcera peptica attiva o sanguinamento gastrointestinale.

Soggetti nei quali si siano verificati broncospasmo, rinite acuta, polipi nasali, edema angioneurotico, orticaria o altre reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori della COX-2.

Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Severa insufficienza epatica (albumina sierica < 25 g/L o punteggio Child-Pugh ≥ 10).

Infiammazione cronica dell'intestino.

Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).

Trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni diimpiego

Dynastat è stato studiato in chirurgia odontoiatrica, ortopedica, ginecologica (principalmente in caso di isterectomia) e in interventi di bypass aorto-coronarico. L'esperienza nell'ambito di altre tipologie di intervento chirurgico, ad esempio in chirurgia gastrointestinale o urologica, è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Poiché le reazioni avverse possono aumentare all'aumentare dei dosaggi di parecoxib, di altri COX-2 e FANS, i pazienti in trattamento con parecoxib devono essere tenuti sotto controllo a seguito di un aumento del dosaggio e, in assenza di una maggiore efficacia del farmaco, devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.2). L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere interrotta la terapia con parecoxib.

<u>Apparato cardiovascolare</u>
Il trattamento a lungo termine con gli inibitori della COX-2 è stato associato al rischio di eventi avversi cardiovascolari e trombotici. Non sono state stabilite né l'esatta entità del rischio associato ad una singola dose né la durata esatta della terapia associata ad un aumento del rischio.

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con parecoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Appropriate misure devono essere intraprese e deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con parecoxib se in questi pazienti si osserva un peggioramento di specifici sintomi clinici. Dynastat non è stato studiato in procedure di rivascolarizzazione cardiovascolare diverse dall'intervento di bypass aortocoronarico (CABG). Gli studi su tipi di intervento chirurgico diversi dall'intervento di bypass aorto-coronarico hanno incluso solo pazienti in classe American Society of Anaesthesiology (ASA) I-III.

Acido acetilsalicilico e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
Gli inibitori selettivi della COX-2 non sono un sostituto dell'acido acetilsalicilico per la profilassi delle malattie tromboemboliche di origine cardiovascolare perché non hanno effetto sulla funzionalità piastrinica. Pertanto, la terapia antipiastrinica non deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in concomitanza a warfarin ed altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di parecoxib con altri FANS (escluso acido acetilsalicilico) deve essere evitato.

Dynastat può mascherare gli stati febbrili e altri segni di infiammazione (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi isolati relativi all'aggravarsi di infezioni dei tessuti molli in concomitanza all'uso di FANS e nel corso di studi preclinici con Dynastat (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda cautela nel monitorare l'incisione chirurgica nei pazienti operati trattati con Dynastat verificandone eventuali segni di infezione.

Apparato gastrointestinale
Complicazioni a carico del tratto gastrointestinale (GI) superiore (perforazioni, ulcere o sanguinamenti), alcuni dei quali fatali, sono stati riscontrati in pazienti trattati con parecoxib. Si consiglia cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di complicanze gastrointestinali associate all'impiego di FANS: gli anziani, o pazienti con anamnesi positiva per patologie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale o pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico. La classe dei FANS è associata anche ad un aumento delle complicanze gastrointestinali se somministrata contemporaneamente con glucocorticoidi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, altri farmaci antipiastrinici, altri FANS o in pazienti che assumono alcolici. Quando parecoxib viene somministrato insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basse dosi) si osserva un ulteriore aumento del rischio di eventi avversi gastrointestinali (ulcerazione gastrointestinale o altre complicazioni gastrointestinali).

Reazioni cutanee
Gravi reazioni cutanee, incluso eritema multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Stevens-Johnson (alcuni casi con esito fatale) sono state segnalate nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib. Inoltre, sono stati segnalati casi di epidermolisi necrotica con esito fatale nella fase di farmacovigilanza post marketing in pazienti in trattamento con valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) e non possono essere esclusi per parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcuni FANS e gli inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati a un aumento del rischio di eruzioni fisse da farmaco generalizzate e bollose (GBFDE). Sulla base di altre gravi reazioni cutanee riportate durante il trattamento con celecoxib e valdecoxib, l'esposizione a parecoxib può provocare la sindrome DRESS. I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento.

I medici devono adottare le misure appropriate per monitorare eventuali reazioni cutanee gravi nel corso della terapia (ad esempio visite aggiuntive al paziente). Si deve raccomandare ai pazienti di segnalare immediatamente al medico qualsiasi reazione cutanea.

Il trattamento con parecoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. E' noto che con i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 ed anche con altri farmaci, possono verificarsi reazioni cutanee gravi. Tuttavia, la frequenza di gravi reazioni cutanee sembra essere maggiore per valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) rispetto ad altri inibitori selettivi della COX-2. I pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi possono presentare un rischio maggiore di reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che non hanno una storia anamnestica di allergie alle sulfonamidi possono essere anche a rischio di gravi reazioni cutanee.

Ipersensibilità
Reazioni di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) sono state segnalate dall'esperienza post-marketing con valdecoxib e parecoxib (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste reazioni si sono

verificate in pazienti con anamnesi di reazioni di tipo allergico alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione con parecoxib deve essere sospesa ai primi segni di ipersensibilità.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione severa verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare ipotensione severa.

Ritenzione idrica, edema e reni
Come per altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, in alcuni pazienti in trattamento con parecoxib sono stati osservati ritenzione idrica e edema. Parecoxib deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, edema pre-esistente o con altre condizioni predisponenti o che possono peggiorare la ritenzione idrica, inclusi i pazienti in trattamento con diuretici o comunque a rischio di ipovolemia.
Nel caso in cui ci sia evidenza clinica di un deterioramento delle condizioni di questi pazienti, devono essere adottate appropriate misure, inclusa la sospensione di parecoxib.

Nella fase di farmacovigilanza post-marketing in pazienti in trattamento con parecoxib sono stati segnalati episodi di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Poiché l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può determinare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di liquidi, si deve esercitare cautela nel somministrare Dynastat a pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2) o ipertensione, o a pazienti con funzionalità cardiaca o epatica compromessa o qualora questi siano affetti da altre condizioni che predispongano alla ritenzione di liquidi.

Si raccomanda cautela quando si inizia la terapia con Dynastat in pazienti disidratati. In questo caso è consigliabile procedere alla loro reidratazione prima di iniziare la terapia con Dynastat.

Ipertensione
Come con tutti gli altri FANS, parecoxib può portare all'insorgenza di una nuova ipertensione o peggioramento di quella pre-esistente ed entrambe possono contribuire all'aumento di incidenza di eventi cardiovascolari.
Parecoxib, deve essere usato con cautela in pazienti ipertesi. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata durante l'inizio e nel corso della terapia con parecoxib. Se la pressione aumenta significativamente, si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Insufficienza epatica
Si raccomanda di utilizzare Dynastat con cautela in pazienti con moderata insufficienza epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) (vedere paragrafo 4.2).

Uso con anticoagulanti orali
L'uso concomitante di FANS con anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento. Gli anticoagulanti orali includono warfarin/anticoagulanti di tipo cumarinico e nuovi anticoagulanti orali (ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban) (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche
La terapia anticoagulante deve essere monitorata, in particolare durante i primi giorni di terapia con Dynastat in pazienti già in trattamento con warfarin o con altri anticoagulanti orali, dal momento che questa tipologia di pazienti presenta un più elevato rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono essere attentamente monitorati per il tempo di protrombina (INR), in particolare nei primi giorni di terapia quando inizia il trattamento con parecoxib o quando il dosaggio di parecoxib viene modificato (vedere paragrafo 4.4).

Dynastat non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica o del tempo di sanguinamento mediati dall'acido acetilsalicilico. Studi clinici hanno dimostrato che Dynastat può essere utilizzato in associazione a bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (≤ 325 mg). Negli studi registrativi, così come con altri FANS, la somministrazione concomitante di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico ha evidenziato un aumento del rischio di ulcere gastrointestinali o di altre complicanze gastrointestinali se confrontato all'uso di parecoxib da solo (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di parecoxib e di eparina non ha avuto effetti sulla farmacodinamica dell'eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata) rispetto alla sola eparina.

L'inibizione delle prostaglandine indotta dai FANS, compresi gli inibitori della COX-2, può ridurre l'effetto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), degli antagonisti dell'angiotensina II, dei beta-bloccanti e dei diuretici. Questa interazione deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono parecoxib insieme agli ACE inibitori, agli antagonisti dell'angiotensina II, ai beta-bloccanti e ai diuretici.

Nei pazienti anziani, con riduzione della volemia (inclusi coloro che sono in terapia con diuretici), o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione concomitante di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, e ACE inibitori o antagonisti dell'Angiotensina II, può determinare un ulteriore peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Tali effetti sono generalmente reversibili.

Pertanto, la somministrazione concomitante di questi farmaci deve essere eseguita con cautela. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e occorre valutare se sia necessario monitorare la loro funzionalità renale all'inizio del trattamento concomitante e in seguito, periodicamente.

L'associazione di FANS con ciclosporina o tacrolimus può aumentare l'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus a causa degli effetti dei FANS sulle prostaglandine renali. La funzionalità renale dovrebbe essere monitorata quando parecoxib e una qualsiasi di queste sostanze vengano somministrate contemporaneamente.

Dynastat può essere utilizzato in associazione agli analgesici oppiacei. Negli studi clinici, il fabbisogno giornaliero degli oppiacei somministrati al bisogno si è ridotto in modo significativo quando questi farmaci sono stati somministrati insieme al parecoxib.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di parecoxib (o della sua porzione attiva valdecoxib)

Parecoxib viene rapidamente idrolizzato in sostanza attiva valdecoxib. Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che il metabolismo di valdecoxib è mediato principalmente dagli isoenzimi citocromiali 3A4 e 2C9.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (62% e 19% rispettivamente) quando quest'ultimo viene somministrato in associazione a fluconazolo (prevalentemente un inibitore del CYP2C9) ad indicare che la dose di parecoxib deve essere ridotta in pazienti trattati con fluconazolo.

L'esposizione plasmatica (AUC e C_{max}) a valdecoxib è risultata incrementata (38% e 24% rispettivamente) in caso di somministrazione concomitante al ketoconazolo (inibitore del CYP3A4), tuttavia un aggiustamento del dosaggio non è ritenuto in generale necessario per i pazienti trattati con ketoconazolo.

Gli effetti dell'induzione enzimatica non sono stati studiati. Il metabolismo di valdecoxib può aumentare nel caso in cui questo venga somministrato insieme a farmaci che inducono enzimi quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina o desametasone.

Effetti di parecoxib (o del suo metabolita attivo valdecoxib) sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali
Il trattamento con valdecoxib (40 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato di 3 volte la concentrazione plasmatica di destrometorfano (substrato del citocromo CYP2D6). Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat insieme ad altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal citocromo CYP2D6 che hanno margini terapeutici ristretti (ad esempio, flecainide, propafenone e metoprololo).

L'esposizione plasmatica di omeprazolo (substrato del citocromo CYP2C19) somministrato ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno è aumentata del 46 % in seguito a somministrazione di valdecoxib 40 mg due volte al giorno per 7 giorni, mentre l'esposizione plasmatica al valdecoxib è rimasta inalterata. Questi risultati dimostrano che, nonostante valdecoxib non sia metabolizzato dal citocromo CYP2C19, valdecoxib potrebbe essere un inibitore di questo isoenzima. Pertanto si raccomanda cautela nel somministrare Dynastat in associazione a farmaci noti per essere substrati del citocromo CYP2C19 (ad esempio fenitoina, diazepam o imipramina).

Nel corso di due studi di interazione farmacocinetica in pazienti con artrite reumatoide trattati settimanalmente con una dose stabile di metotrexato (5-20 mg/settimana, come dose singola per via orale o intramuscolare), valdecoxib, somministrato per via orale (10 mg due volte al giorno o 40 mg due volte al giorno) ha mostrato scarso o nessun effetto sulle concentrazioni plasmatiche del metotrexato allo stato stazionario . Tuttavia si consiglia cautela quando il metotrexato viene somministrato in concomitanza con i FANS, poiché la somministrazione dei FANS può portare a un aumento dei livelli plasmatici del metotrexato. Un monitoraggio adeguato della tossicità da metotrexato deve essere preso in considerazione qualora parecoxib e metotrexato vengano somministrati in associazione.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e litio ha provocato riduzioni significative della clearance sierica (25%) e della clearance renale (30%) del litio con un'esposizione sierica superiore del 34% rispetto al solo litio. Le concentrazioni sieriche del litio devono essere attentamente monitorate quando viene avviata o monitorata la terapia con parecoxib in pazienti in trattamento con litio.

La somministrazione concomitante di valdecoxib e glibenclamide (substrato del citocromo CYP3A4) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica (esposizione) o sulla farmacodinamica (livelli di glucosio e di insulina nel sangue) di glibenclamide.

Anestetici iniettabili
La somministrazione concomitante di parecoxib 40 mg per via endovenosa e propofol (substrato del CYP2C9) o midazolam (substrato del CYP3A4) non ha modificato la farmacocinetica (metabolismo ed esposizione) o la farmacodinamica (effetti sull'elettrocardiogramma, test psicomotori e tempo di risveglio dalla sedazione) di propofol o midazolam somministrati per via endovenosa. Inoltre, la somministrazione concomitante di valdecoxib non ha avuto effetti significativi sul metabolismo a livello epatico o intestinale mediato dal citocromo CYP3A4 di midazolam somministrato per via orale. La somministrazione di parecoxib 40 mg per via endovenosa non ha alterato la farmacocinetica di fentanile o alfentanile (substrati del CYP3A4) somministrati per via endovenosa.

Anestetici inalabili
Non sono stati condotti studi specifici di interazione. In studi di chirurgia nel corso dei quali parecoxib è stato somministrato in fase preoperatoria, non è stata osservata alcuna interazione a livello di farmacodinamica in pazienti trattati con parecoxib e sostanze anestetiche per via inalatoria quali ossido nitroso ed isoflurano (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici adeguati relativi all'uso di parecoxib in gravidanza o durante il travaglio. Tuttavia, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine può avere effetti negativi sulla

gravidanza. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto in seguito all'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso parecoxib, ha mostrato un aumento della perdita pre- e post-impianto e di mortalità embrionale e fetale (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). A partire dalla 20ª settimana di gravidanza, l'uso di Dynastat può causare oligoidramnios derivante da una disfunzione renale fetale. Questo può verificarsi subito dopo l'inizio del trattamento ed è di solito reversibile dopo la sua interruzione. Inoltre, sono stati segnalati casi di restringimento del dotto arterioso secondo trimestre dopo il trattamento nel, la maggior parte dei quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, nel corso del primo e del secondo trimestre di gravidanza, Dynastat non deve essere somministrato se non in caso di assoluta necessità. Se Dynastat viene utilizzato da una donna che sta tentando il concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile. A partire dalla 20ª settimana di gestazione, è necessario prendere in considerazione il monitoraggio prenatale per escludere l'oligoidramnios e il restringimento del dotto arterioso in seguito all'esposizione a Dynastat per diversi giorni. Se si riscontrano oligoidramnios o restringimento del dotto arterioso, Dynastat deve essere interrotto.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (restringimento/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra).

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, posso essere esposti a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento , un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine con conseguente travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, Dynastat è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento
La somministrazione di una singola dose di parecoxib a donne in seguito a parto cesareo, ha provocato il passaggio di una quantità relativamente bassa di parecoxib e del suo metabolita attivo valdecoxib nel latte materno, con conseguente assunzione di una dose relativamente bassa da parte del neonato (circa l'1% della dose materna dopo aggiustamento per il peso corporeo).Dynastat non deve essere somministrato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Analogamente a qualsiasi farmaco che inibisce la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine, l'uso di Dynastat non è raccomandato a donne che hanno pianificato una gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.1 e 5.3).

In base al meccanismo d'azione, l'uso di FANS potrebbe ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici; questo in alcune donne è stato associato ad infertilità reversibile. Nelle donne con difficoltà di concepimento o sottoposte ad indagini per l'infertilità occorre prendere in considerazione l'interruzione della terapia con FANS, incluso Dynastat.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza in seguito a somministrazione di Dynastat devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La reazione avversa più comune con Dynastat è la nausea. Le reazioni più gravi vanno da non comuni a rare e includono eventi cardiovascolari quali infarto del miocardio e ipotensione severa, così come eventi di ipersensibilità quali anafilassi, angioedema e reazioni cutanee severe. Pazienti in trattamento con Dynastat sottoposti ad un intervento di by-bass coronarico sono esposti ad un più elevato rischio di eventi avversi quali eventi cardiovascolari/tromboembolici (incluso infarto del miocardio, ictus/TIA, embolia polmonare e trombosi venosa profonda (vedere sezione 4.3 e 5.1), infezioni chirurgiche profonde e complicazioni dei processi riparativi della ferita sternale.

Tabella con elenco delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto parecoxib (N=5.402) in 28 studi clinici controllati con placebo. I dati derivanti dall'esperienza post-marketing sono stati classificati con "frequenza non nota" perché le rispettive frequenze non possono essere valutate sulla base dai dati disponibili. In ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono riportate secondo la terminologia MedDRA e presentate in ordine decrescente di gravità.

Frequenza delle reazioni avverse del medicinale				
Molto comune (≥ 1/10)	*Comune (≥ 1/100, < 1/10)*	*Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)*	*Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)*	*Non nota*
Infezioni e infestazioni				
	Faringite, osteiti alveolari (alveolite post-estrazione)	Drenaggio anomalo del siero della ferita sternale, infezione della ferita		
Patologie del sistema emolinfopoietico				
	Anaemia postoperatoria	Trombocitopenia		
Disturbi del sistema immunitario				
			Reazioni anafilattoidi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
	Ipokaliemia	Iperglicemia, anoressia		
Disturbi psichiatrici				
	Agitatazione, insomnia			
Patologie del sistema nervoso				
	Ipoestesia, capogiri	Disturbi cerebrovascolari		
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
		Dolore all'orecchio		
Patologie cardiache				
		Infarto del miocardio, bradicardia		Collasso circolatorio, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia
Patologie vascolari				

Frequenza delle reazioni avverse del medicinale				
Molto comune (≥ 1/10)	*Comune (≥ 1/100, < 1/10)*	*Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)*	*Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)*	*Non nota*
	Ipertensione, ipotensione	Ipertensione (aggravata), ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
	Insufficienza respiratoria	Embolia polmonare		Dispnea
Patologie gastrointestinali				
Nausea	Dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, flatulenza	Ulcerazione gastroduodenale, disturbo da reflusso gastroesofageo, bocca secca, rumori gastrointestinali anormali	Pancreatite, esofagite, edema della bocca (gonfiore periorale)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Prurito, iperidrosi	Ecchimosi, eruzione cutanea, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Dolore dorsale	Artralgia		
Patologie renali e urinarie				
	Oliguria		Insufficienza renale acuta	Insufficienza renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Edema periferico	Astenia, dolore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezioni		Reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi e angioedema
Esami diagnostici				
	Aumento della creatininemia	Aumento della creatinfosfochinasi, aumento della lattato deidrogenasi, aumento di SGOT, aumento di SGPT, aumento dell'azotemia		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
		Complicazioni post-procedurali (pelle)		

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Durante la fase di commercializzazione epidermolisi necrotica è stata segnalata in associazione all'uso di valdecoxib e non può essere esclusa per parecoxib (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, le seguenti reazioni avverse gravi sono state raramente riportate in associazione ai FANS e non possono essere escluse per Dynastat: broncospasmo ed epatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio da parecoxib sono stati associati a reazioni avverse descritte anche con dosi raccomandate di parecoxib.

In caso di sovradosaggio acuto, i pazienti devono essere trattati con un trattamento sintomatico e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib non viene eliminato tramite emodialisi. La diuresi o l'alcalinizzazione dell'urina possono non essere metodi efficaci dato l'elevato legame di valdecoxib alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antireumatici e antinfiammatori, Coxib, codice ATC: M01AH04

Parecoxib è un profarmaco di valdecoxib. Valdecoxib è un inibitore selettivo della COX-2, efficace per via orale, quando somministrato nell'intervallo della dose clinicamente efficace. La cicloossigenasi è responsabile della formazione di prostaglandine. Sono state identificate due isoforme dellacicloossigenasi, la COX-1 e la COX-2. È stato dimostrato che la COX-2 è l'isoforma dell'enzima indotta in risposta a stimoli pro-infiammatori e si ritiene che sia primariamente responsabile della sintesi dei prostanoidi che causano dolore, infiammazione e febbre. La COX-2 è anche coinvolta nei processi di ovulazione, impianto dell'ovulo e chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e nell'attività del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Potrebbe avere un ruolo anche nella cicatrizzazione delle ulcere: è stata infatti isolata nei tessuti circostanti ulcere gastriche nell'uomo, ma la sua importanza nel processo di cicatrizzazione delle ulcere non è stata stabilita.

La differenza nell'attività antipiastrinica tra alcuni FANS inibitori della COX-1 e gli inibitori selettivi della COX-2 può essere clinicamente significativa in pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e quindi forse anche di quella endoteliale) senza agire sul trombossano piastrinico. L'importanza clinica di tali osservazioni non è stata stabilita.

Parecoxib è stato utilizzato in una serie di interventi chirurgici maggiori e minori. L'efficacia di Dynastat è stata stabilita nel corso di studi clinici sul dolore nell'ambito di interventi di chirurgia odontoiatrica, ginecologica (isterectomia), ortopedica (inserimento di protesi del ginocchio e d'anca) e di bypass coronarico. La comparsa del primo percettibile effetto analgesico si è manifestata in 7-13 minuti, l'effetto analgesico clinicamente significativo in 23-39 minuti e l'effetto di picco entro le 2 ore successive la somministrazione di Dynastat 40 mg a dosi singole per via endovenosa o intramuscolare. La portata dell'effetto analgesico della dose di 40 mg è risultata comparabile a quella di ketorolac 60 mg somministrato per via intramuscolare o di ketorolac 30 mg somministrato per via endovenosa. Dopo somministrazione singola, la durata dell'effetto analgesico si è dimostrata dipendente dalla dose e dal modello clinico del dolore ed è variata da 6 ore fino a più di 12 ore.

Uso di parecoxib oltre 3 giorni
La maggior parte delle sperimentazioni sono state disegnate per la somministrazione di parecoxib fino a 3 giorni. I dati di 3 studi randomizzati controllati con placebo, in cui i protocolli hanno consentito il trattamento di parecoxib per > 3 giorni, sono stati aggregati e analizzati. Nell'analisi aggregata di 676

pazienti, 318 hanno ricevuto placebo e 358 hanno ricevuto parecoxib. Dei pazienti trattati con parecoxib, 317 pazienti hanno ricevuto parecoxib per un massimo di 4 giorni, 32 pazienti per un massimo di 5 giorni, mentre solo 8 pazienti sono stati trattati per un massimo di 6 giorni e 1 paziente per 7 o più giorni. Dei pazienti trattati con placebo, 270 pazienti hanno ricevuto placebo per un massimo di 4 giorni, 43 pazienti per un massimo di 5 giorni, mentre solo 3 pazienti sono stati trattati per un massimo di 6 giorni e 2 pazienti per 7 o più giorni. Entrambi i gruppi avevano dati demografici simili. La durata media (SD) del trattamento è stata di 4,1 (0,4) giorni per parecoxib e 4,2 (0,5) giorni per il placebo, l'intervallo è stato di 4-7 giorni per parecoxib e di 4-9 giorni per il placebo. La manifestazione di eventi avversi nei pazienti trattati con parecoxib per 4-7 giorni (durata mediana 4 giorni) era bassa dopo il trattamento al giorno 3 e simile a quella del placebo.

Effetti di risparmio sugli oppiacei
In un studio clinico controllato verso placebo in ortopedia e chirurgia generale, i pazienti (n=1050) hanno ricevuto Dynastat per via parenterale ad una dose iniziale di 40 mg e.v., seguiti da 20 mg due volte al giorno per un minimo di 72 ore, in aggiunta ad un trattamento standard che ha incluso la somministrazione integrativa di oppiacei controllata dal paziente. La riduzione nell'impiego degli oppiacei durante il trattamento con Dynastat nei giorni 2 e 3 è stata di 7,2 mg e 2,8 mg (37% e 28% rispettivamente). Questa riduzione nell'uso degli oppiacei è stata associata a riduzioni significative dei sintomi di distress dovuti al consumo di oppiacei riportati dai pazienti. E' stato osservato un ulteriore sollievo dal dolore rispetto a quando sono usati i soli oppiacei. Ulteriori studi condotti in altri contesti chirurgici hanno fornito osservazioni simili. Non sono disponibili dati che indichino un profilo complessivo migliore in termini di eventi avversi con l'uso di parecoxib rispetto al placebo quando utilizzati in associazione agli oppiacei.

Studi sull'apparato gastrointestinale
In studi di breve durata (7 giorni), l'incidenza di ulcere gastroduodenali o di erosioni osservate endoscopicamente in soggetti sani giovani o anziani (età ≥ 65 anni) dopo somministrazione di Dynastat (5-21 %), sebbene sia risultata superiore a quella riscontrata con placebo (5-12 %), è significativamente più bassa da un punto di vista statistico rispetto all'incidenza osservata con i FANS (66-90 %).

Studi sulla sicurezza postoperatoria a seguito di bypass aorto-coronarico
Nell'ambito di due studi di sicurezza controllati verso placebo in cui i pazienti hanno ricevuto parecoxib per almeno 3 giorni, per poi passare al trattamento con valdecoxib orale per una durata totale di 10-14 giorni, in aggiunta alla segnalazione degli eventi avversi di routine, sono state esaminate categorie di eventi precedentemente specificati e aggiudicati da un comitato di esperti indipendente. Durante il trattamento tutti i pazienti hanno ricevuto una cura antidolorifica standard.

I pazienti sono stati trattati con bassi dosaggi di acido acetilsalicilico prima della randomizzazione e durante i due studi di bypass aorto-coronarico.

Nel primo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 14 giorni, sono stati valutati i pazienti trattati con parecoxib per via endovenosa 40 mg due volte al giorno per un minimo di 3 giorni, seguito da un trattamento con valdecoxib 40 mg due volte al giorno (parecoxib /valdecoxib) (n=311) o placebo/placebo (n=151). Sono state valutate 9 categorie di eventi precedentemente specificati (eventi cardiovascolari tromboembolici, pericardite, nuova insorgenza o esacerbazione di scompenso cardiaco congestizio, disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore, emorragie maggiori senza interessamento del tratto gastrointestinale, infezioni, complicanze polmonari di origine non infettiva e decesso). E' stata osservata un'incidenza significativamente superiore ($p< 0,05$) di eventi cardiovascolari/tromboembolici (infarto del miocardio, ischemia, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo nel periodo di somministrazione endovenosa (rispettivamente 2,2% e 0,0%) e per l'intera durata dello studio (rispettivamente 4,8% e 1,3%). Le complicazioni di ferite chirurgiche (la maggior parte con interessamento della ferita sternale) sono state osservate con una frequenza maggiore nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib.

Nel secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico, sono state valutate quattro categorie di eventi precedentemente specificati (cardiovascolari/tromboembolici; disfunzione renale/insufficienza renale; ulcere/sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore; complicazioni delle ferite sternali). I pazienti sono stati randomizzati entro le 24 ore successive all'intervento di bypass aorto-coronarico come segue: dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale 20 mg ogni 12 ore (n=544) per un trattamento complessivo di 10 giorni; placebo per via endovenosa seguito da valdecoxib orale (n=544); oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo per via orale (n=548). Un'incidenza significativamente superiore (p=0,033) di eventi nella categoria cardiovascolari/tromboembolici è stata rilevata nel gruppo di trattamento parecoxib/valdecoxib (2,0%) rispetto al gruppo di trattamento placebo/placebo (0,5%). Anche il trattamento con placebo/valdecoxib è stato associato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari tromboembolici rispetto al trattamento con placebo, ma questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Tre dei sei eventi cardiovascolari tromboembolici nel gruppo di trattamento placebo/valdecoxib si sono verificati durante il periodo di trattamento con placebo; questi pazienti non hanno ricevuto valdecoxib. Gli eventi precedentemente specificati che si sono verificati con la massima incidenza in tutti e tre i gruppi di trattamento hanno riguardato la categoria delle complicazioni della ferita chirurgica, incluse le infezioni chirurgiche profonde e i processi riparativi della ferita sternale.

Non sono state osservate differenze significative tra i trattamenti attivi ed il placebo per nessuna delle altre categorie di eventi precedentemente specificati (disfunzione/insufficienza renale, complicazioni del tratto gastrointestinale superiore o complicazioni della ferita sternale).

Studi di sicurezza in chirugia generale
In un ampio studio (n=1.050) di chirurgia ortopedica/generale maggiore, i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di parecoxib 40 mg per via endovenosa seguiti da 20 mg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, seguiti da valdecoxib per via orale (20 mg ogni 12 ore) (n=525) per un trattamento complessivo di 10 giorni, oppure placebo per via endovenosa seguito da placebo orale (n=525). In questi pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per parecoxib /valdecoxib rispetto al trattamento con placebo non è stata riscontrata una differenza significativa nel profilo di sicurezza generale, incluse le quattro categorie di eventi precedentemente specificati e sopra descritte per il secondo studio di intervento di bypass aorto-coronarico.

Studi sulle piastrine
Nel corso di una serie di studi clinici di piccole dimensioni, a dosi multiple condotti in soggetti sani giovani e anziani, la somministrazione di Dynastat 20 mg o 40 mg due volte al giorno, non ha evidenziato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica o sul sanguinamento rispetto a placebo. In soggetti giovani la somministrazione di Dynastat 40 mg due volte al giorno non ha determinato un effetto clinicamente significativo sull'inibizione della funzionalità piastrinica mediata dall'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare, parecoxib viene rapidamente convertito a valdecoxib, la porzione farmacologicamente attiva, mediante idrolisi enzimatica nel fegato.

Assorbimento
L'esposizione di valdecoxib dopo somministrazione di dosi singole di Dynastat, determinata sia in base all'area sotto la curva concentrazione plasmatica verso tempo (AUC) che al picco di concentrazione plasmatica (C_{max}), è approssimativamente lineare nell'intervallo delle dosi cliniche. I valori di AUC e di C_{max} dopo somministrazione di dosi due volte al giorno sono risultati lineari fino a 50 mg per via endovenosa e 20 mg per via intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche di valdecoxib allo *steady state* sono state raggiunte entro 4 giorni in regime di doppia somministrazione giornaliera.

La massima concentrazione plasmatica di valdecoxib è stata raggiunta in circa 30 minuti e in 1 ora circa rispettivamente dopo la somministrazione di dosi singole per via endovenosa e intramuscolare di

parecoxib 20 mg. L'esposizione a valdecoxib dopo somministrazioni per via endovenosa e intramuscolare è risultata simile in termini di AUC e C_{max}. L'esposizione a parecoxib è risultata simile in termini di AUC dopo somministrazione sia per via endovenosa sia per via intramuscolare.
Il valore di C_{max} medio di parecoxib successivamente a somministrazione per via intramuscolare è risultato inferiore rispetto alla somministrazione endovenosa in bolo, fattore attribuibile ad un assorbimento extravascolare rallentato dopo somministrazione per via intramuscolare. Queste riduzioni non sono da considerarsi di rilievo clinico dal momento che il valore di C_{max} di valdecoxib è comparabile in seguito a somministrazione per via intramuscolare e endovenosa.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa è di circa 55 litri. Il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98% nell'intervallo di concentrazione ottenuto con i più alti dosaggi raccomandati, ovvero 80 mg/die. Valdecoxib, ma non parecoxib, è ampiamente ripartito negli eritrociti.

Biotrasformazione
In vivo parecoxib viene rapidamente convertito quasi completamente a valdecoxib ed acido propionico con un'emivita plasmatica di circa 22 minuti. L'eliminazione di valdecoxib è da ascrivere ad un intenso metabolismo epatico che coinvolge molteplici vie metaboliche tra le quali quella del citocromo P 450 (CYP) isoenzimi 3A4 e 2C9 e la glucuronizzazione della porzione sulfonamidica (20 % circa). Nel plasma umano è stato identificato un metabolita idrossilato di valdecoxib (attraverso la via citocromiale) che è attivo quale inibitore della COX-2. Questo metabolita rappresenta circa il 10 % della concentrazione di valdecoxib; a causa della bassa concentrazione di questo metabolita non si ritiene che questo possa avere un effetto clinicamente significativo successivamente alla somministrazione di dosi terapeutiche di parecoxib.

Eliminazione
Valdecoxib è eliminato mediante metabolismo epatico e meno del 5 % di valdecoxib si ritrova nelle urine in forma immodificata. Nessuna traccia di parecoxib è stata ritrovata immodificata nelle urine mentre nelle feci sono state riscontrate solo tracce. Circa il 70% della dose è escreto nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. La clearance plasmatica (CLp) di valdecoxib è di circa 6 litri/ora. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di valdecoxib dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare di parecoxib è pari a circa 8 ore.

Anziani
Dynastat è stato somministrato nel corso di studi farmacocinetici e clinici a 335 soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 96 anni). In soggetti anziani sani, la clearance apparente di valdecoxib assunto per via orale è risultata ridotta dimostrando un'esposizione plasmatica di valdecoxib superiore di circa il 40 % rispetto a soggetti giovani sani.
L'esposizione plasmatica di valdecoxib allo *steady state* aggiustata sulla base del peso corporeo è risultata più elevata di circa il 16 % nelle donne anziane rispetto a quanto osservato nei soggetti anziani di sesso maschile (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità renale
Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado ai quali è stato somministrato Dynastat 20 mg per via endovenosa, parecoxib è stato rapidamente rimosso dal plasma. Poichè l'eliminazione di valdecoxib non avviene principalmente a livello renale, non è stata riscontrata alcuna variazione nella clearance di valdecoxib neppure in pazienti con severa alterazione della funzionalità renale o in soggetti dializzati (vedere paragrafo 4.2).

Alterata funzionalità epatica
Una moderata alterazione della funzionalità epatica non ha provocato una ridotta velocità o efficienza dei meccanismi di conversione di parecoxib a valdecoxib. I pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (Punteggio Child-Pugh 7-9) devono iniziare il trattamento alla metà del dosaggio di Dynastat usualmente raccomandato e la dose massima giornaliera deve essere ridotta a 40 mg, dal momento che in questa categoria di pazienti le concentrazioni di valdecoxib sono risultate più che raddoppiate (130 %). I pazienti con severa alterazione della funzionalità epatica non sono stati studiati e pertanto non è raccomandato l'uso di Dynastat nei pazienti con severa alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute a 2 volte la massima esposizione nell'uomo a parecoxib. Tuttavia in studi di tossicità a dosi ripetute nel cane e nel ratto, l'esposizione sistemica a valdecoxib (il metabolita attivo di parecoxib) è risultata di circa 0,8 volte maggiore dell'esposizione sistemica nell'anziano alla massima dose terapeutica raccomandata di 80 mg al giorno. Dosi più elevate sono state associate con un aggravarsi e una più lenta guarigione delle infezioni della pelle, un effetto associato probabilmente con l'inibizione della COX-2.

In studi di tossicità riproduttiva, l'incidenza della perdita del prodotto del concepimento nella fase seguente l'impianto, del riassorbimento e del ritardo di crescita fetale si sono manifestate a dosaggi che non hanno dato luogo a tossicità per la madre nel corso di studi condotti sul coniglio. Parecoxib non ha alterato la fertilità di ratti di sesso maschile o femminile.

Gli effetti di parecoxib non sono stati valutati nell'ultimo periodo di gravidanza o nel periodo prenatale e postnatale.

Successivamente alla somministrazione di dosi singole di parecoxib per via endovenosa a ratti in allattamento sono state riscontrate nel latte concentrazioni di parecoxib, valdecoxib e di un metabolita attivo di valdecoxib simili a quelle del plasma materno.

Il potenziale cancerogeno di parecoxib non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Fosfato disodico anidro.
Acido fosforico e/o sodio idrossido (per aggiustare il pH).

Solvente
Sodio cloruro
Acido cloridrico o sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dynastat e gli oppioidi non devono essere somministrati insieme nella stessa siringa.

L’impiego per la ricostituzione di soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili provoca la precipitazione di parecoxib dalla soluzione e perciò **non** è raccomandato.

L’impiego di acqua per preparazioni iniettabili **non** è raccomandato in quanto la soluzione derivante non risulta isotonica.

Dopo ricostituzione
Dynastat non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione utilizzata per somministrare altri medicinali. La linea di infusione deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile (vedere paragrafo 6.6.).

L’iniezione del prodotto ricostituito in linea e.v. che somministra glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per impiego endovenoso non elencati nel paragrafo 6.6 non è raccomandata in quanto può provocare precipitazione del prodotto in soluzione.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del prodotto non ricostituito è 3 anni.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata, è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi, 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia, a causa dell’importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effetuata in condizioni asettiche validate e controllate. Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell’uso sono sotto la responsabilità dell’utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di parecoxib sodico
Flaconcini di vetro neutro incolore di tipo I (5 mL) con tappo in gomma butilica, sigillati con sovracapsula rimovibile di color porpora in polipropilene montata su di una ghiera di alluminio.

Fiale solventi
Fiala da 2 mmL: vetro neutro incolore, Tipo I.

Dynastat è disponibile come flaconcino sterile monouso confezionato con fiala da 2 mL riempita con un volume di 2 mLdi soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) (si vedano di seguito le diverse confezioni e configurazioni).

Confezioni
Confezione da 1 + 1: contiene 1 flaconcino di polvere e 1 fiala con solvente
Confezione da 3 + 3: contiene 3 flaconcini di polvere e 3 fiale con solvente
Confezione da 5 + 5: contiene 5 flaconcini di polvere e 5 fiale con solvente

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dynastat deve essere ricostituito prima dell'uso. Dynastat non contiene conservanti. E' necessario avvalersi di tecniche asettiche per la preparazione del prodotto.

Solventi per la ricostituzione
Ricostituire Dynastat 40 mg con 2 mL di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %).

Gli **unici** altri solventi idonei per la ricostituzione sono:
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

Procedura per la ricostituzione
Usare una tecnica asettica per ricostituire parecoxib (come parecoxib) liofilizzato. Togliere la sovracapsula rimovibile di color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 mL di un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino da 40 mg. Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo. L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica.

Una volta ricostituito, il liquido deve apparire come una soluzione trasparente. Dynastat deve essere sottoposto a controllo visivo delle sostanze particellari e dello scoloramento prima della somministrazione. La soluzione non deve essere utilizzata qualora si presenti scolorata o torbida o qualora si riscontri la presenza di residui di sostanze particellari. Dynastat deve essere somministrato entro 24 ore dalla ricostituzione (vedere paragrafo 6.3) o altrimenti dovrà essere eliminato.

Il prodotto ricostituito è isotonico.

Compatibilità della soluzione endovenosa
Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato **unicamente** per via endovenosa o intramuscolare o in linee per endovena che somministrino:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio 50 mg/mL (5 %) per infusione;
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione
  oppure
- soluzione di Ringer-lattato per preparazioni iniettabili

Impiego unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/006-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2002
Data del rinnovo più recente: 24 gennaio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO: fiala da 40 mg

TESTO ASTUCCIO - EU/1/02/209/005

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg polvere per soluzione iniettabile

parecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, pari a 42,36 mg di parecoxib sodico. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Quindi ogni 2 mL di soluzione ricostituita contiene 40 mg di parecoxib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche fosfato disodico anidro, acido fosforico e sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.
Uso endovenoso o intramuscolare.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione il prodotto deve essere usato immediatamente (fino a 24 ore se preparato in condizioni di asepsi) e non deve essere congelato o refrigerato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione. Per ulteriori informazioni sulla conservazione vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO: 40 mg

TESTO PER ETICHETTA DEL FLACONCINO - EU/1/02/209/005

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Dynastat 40 mg polvere per preparazione iniettabile

parecoxib

e.v./i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO: 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

TESTO ASTUCCIO - EU/1/02/209/006

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

parecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, pari a 42,36 mg di parecoxib sodico. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Quindi ogni 2 mLdi soluzione ricostituita contiene 40 mg di parecoxib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche fosfato disodico anidro, acido fosforico e sodio idrossido.

La fiala solvente da 2 mL contiene sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino e 1 fiala solvente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.
Uso endovenoso o intramuscolare.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione il prodotto deve essere usato immediatamente (fino a 24 ore se preparato in condizioni di asepsi) e non deve essere congelato o refrigerato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione. Per ulteriori informazioni sulla conservazione vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO: 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

TESTO ASTUCCIO - EU/1/02/209/007

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

parecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVE E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, pari a 42,36 mg di parecoxib sodico. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Quindi ogni 2 mL di soluzione ricostituita contiene 40 mg di parecoxib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche fosfato disodico anidro, acido fosforico e sodio idrossido.

La fiala solvente da 2 mL contiene sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

3 flaconcini e 3 fiale solventi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.
Uso endovenoso o intramuscolare.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione il prodotto deve essere usato immediatamente (fino a 24 ore se preparato in condizioni di asepsi) e non deve essere congelato o refrigerato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione. Per ulteriori informazioni sulla conservazione vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO: 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

TESTO ASTUCCIO - EU/1/02/209/008

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dynastat 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

parecoxib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, pari a 42,36 mg di parecoxib sodico. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, la concentrazione di parecoxib è di 20 mg/mL. Quindi ogni 2 mL di soluzione ricostituita contiene 40 mg di parecoxib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche fosfato disodico anidro, acido fosforico e sodio idrossido.

La fiala solvente da 2 mL contiene sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

5 flaconcini e 5 fiale solventi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.
Uso endovenoso o intramuscolare.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo ricostituzione il prodotto deve essere usato immediatamente (fino a 24 ore se preparato in condizioni di asepsi) e non deve essere congelato o refrigerato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione.
Per ulteriori informazioni sulla conservazione vedere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/209/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA FIALA: 40mg

TESTO PER ETICHETTA FIALA - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 ed EU/1/02/209/008

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Dynastat 40 mg polvere per iniezione
parecoxib
EV/IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA FIALA SOLVENTE: 2 mL

TESTO PER ETICHETTA FIALA - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 ed EU/1/02/209/008

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Dynastat 40 mg

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Dynastat 40 mg polvere per soluzione iniettabile
parecoxib

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
  Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dynastat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Dynastat
3. Come usare Dynastat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dynastat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dynastat e a cosa serve

Dynastat contiene il principio attivo parecoxib.

Dynastat è utilizzato per il trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti. Appartiene ad una categoria di medicinali denominati inibitori della COX-2 (abbreviazione per *inibitori della cicloossigenasi-2*). Dolore e gonfiore vengono talvolta causati da alcune sostanze prodotte dal corpo umano chiamate *prostaglandine.* Dynastat agisce diminuendo i livelli di queste prostaglandine.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Dynastat

Non usi Dynastat
- se è allergico al parecoxib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una reazione allergica grave (in particolare un reazione cutanea grave) a qualsiasi medicinale
- se ha avuto una reazione allergica ad un gruppo di medicine chiamate "sulfonamidi"(ad esempio alcuni antibiotici usati per trattare certe infezioni)
- se ha un'ulcera gastrica o intestinale in fase attiva o sanguinamento allo stomaco o all'intestino
- se ha avuto una reazione allergica all'acido acetilsalicilico (aspirina) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (ad esempio ibuprofene) o a inibitori delle COX-2. Le reazioni successive all'assunzione di questo medicinale possono includere difficoltà respiratorie (broncospasmo), congestione nasale, prurito, eruzione cutanea o gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, altre reazioni allergiche o polipi nasali
- se è nell'ultimo trimestre di gravidanza
- se sta allattando
- se soffre di grave malattia epatica
- se soffre di malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerativa o morbo di Crohn)
- se ha un'insufficienza cardiaca
- se sta per essere sottoposto ad un intervento cardiaco o ad intervento chirurgico alle arterie (inclusi interventi all'arteria coronarica)
- se ha una malattia cardiaca e/o una malattia cerebrovascolare conclamata, ad esempio se ha avuto un attacco di cuore, un ictus, un ictus lieve (Attacco Ischemico Transitorio) o delle

ostruzioni nei vasi sanguigni del cuore o del cervello oppure se è stato sottoposto ad un intervento per eliminare queste ostruzioni o ovviare ad esse
- se ha oppure se ha avuto problemi alla circolazione (malattia delle arterie periferiche)

Se si ritrova in uno qualsiasi di questi casi, non le dovrà essere fatta l'iniezione. **Informi il medico o l'infermiere immediatamente.**

Avvertenze e precauzioni

Non usi Dynastat se ha un'ulcera gastrica o intestinale in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale

Non usi Dynastat se ha una grave malattia del fegato

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Dynastat:

- Se ha precedentemente avuto un'ulcera, sanguinamento o perforazione del tratto gastrointestinale
- Se ha avuto una reazione cutanea (ad esempio eruzione cutanea, orticaria, ponfi, vescicole, macchie rosse) con qualsiasi medicinale
- Se sta assumendo acido acetilsalicilico (aspirina) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio ibuprofene)
- Se fuma o beve alcol
- Se ha il diabete
- Se ha l'angina, formazione di coaguli nel sangue, pressione alta o aumento dei livelli di colesterolo
- Se sta assumendo medicinali che agiscono sull'aggregazione piastrinica
- Se soffre di ritenzione di liquidi *(edema)*
- Se soffre di malattie epatiche o renali
- Se è disidratato - questo può succedere in caso di diarrea o se ha vomitato o se è incapace di assumere liquidi
- Se ha un'infezione, in quanto questo può mascherare uno stato febbrile (che è un segno di infezione)
- Se sta utilizzando medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad esempio warfarin/anticoagulanti simili a warfarin o nuovi medicinali anticoagulanti orali, ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban)
- Se sta utilizzando medicinali chiamati corticosteroidi (ad esempio prednisone)
- Se sta usando una classe di medicinali somministrati per il trattamento della depressione, chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ad esempio sertralina).

Dynastat può indurre un aumento della pressione del sangue o un peggioramento di una preesistente ipertensione che può portare ad un aumento di effetti indesiderati associati alle condizioni cardiache. Durante il trattamento con Dynastat, il suo medico potrebbe voler controllare la sua pressione sanguigna.

L'uso di Dynastat può portare a eruzioni cutanee potenzialmente fatali e il trattamento deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee, vescicole e desquamazione della pelle, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità. Se si sviluppa un'eruzione cutanea, se si manifestano altri segni e sintomi sulla pelle o sulle mucose (ad esempio all'interno delle guance o delle labbra), si rivolga immediatamente a un medico e lo informi che sta assumendo questo medicinale.

Bambini e adolescenti
Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Dynastat.

Altri medicinali e Dynastat
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.Talvolta i medicinali possono interferire tra di loro. Il medico può ridurre il dosaggio di Dynastat o di altri medicinali o raccomandarle di assumere medicinali diversi. In particolar modo è importante che il medico sappia se lei sta prendendo:

- Acido acetilsalicilico (aspirina) o altri medicinali antinfiammatori
- Fluconazolo - usato per le infezioni fungine
- ACE-inibitori, inibitori dell'Angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici - utilizzati in caso di alta pressione del sangue e patologie cardiache
- Ciclosporina o tacrolimus - usati successivamente ai trapianti
- Warfarin o altri medicinali simili a warfarin - utilizzati per prevenire la formazione di coaguli nel sangue, compresi i medicinali più recenti, quali apixaban, dabigatran e rivaroxaban
- Litio - usato per la cura della depressione
- Rifampicina - utilizzata per le infezioni batteriche
- Antiaritmici - utilizzati per trattare un battito cardiaco irregolare
- Fenitoina o carbamazepina - usate nell'epilessia
- Metotrexato - utilizzato nell'artrite reumatoide e nel cancro
- Diazepam - utilizzato per sedazione e ansia
- Omeprazolo - utilizzato per trattare le ulcere

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Dynastat non deve essere usato durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza poiché potrebbe essere dannoso per il feto o causare problemi al parto. Può causare al feto problemi ai reni e al cuore . Potrebbe influenzare la sua tendenza e quella del nascituro al sanguinamento e causare un travaglio ritardato o prolungato. Dynastat non deve essere utilizzato durante i primi 6 mesi di gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e dietro consiglio del medico. Se ha bisogno di assumerlo durante questo periodo o mentre sta cercando di rimanere incinta, è necessario utilizzare la dose più bassa per il minor tempo possibile. Se assunto per più di alcuni giorni dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, Dynastat può causare problemi ai reni nel feto che possono portare a bassi livelli di liquido amniotico (il fluido che circonda il feto) (oligoidramnios) o al restringimento di un vaso sanguigno (dotto arterioso) nel cuore del nascituro. Se necessita di trattamento per più di qualche giorno, il medico potrebbe raccomandarle un ulteriore monitoraggio.
- **Se sta allattando**, non deve assumere Dynastat, dal momento che piccole quantità di Dynastat passeranno nel latte.
- I FANS, incluso Dynastat, potrebbero rendere più difficile il concepimento. Informi il medico se sta pianificando una gravidanza o ha difficoltà ad iniziare una gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se le gira la testa o prova una sensazione di stanchezza in seguito all'iniezione non guidi o azioni macchinari finché non si sente di nuovo meglio.

Dynastat contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Dynastat

Dynastat le verrà somministrato da un medico o da un infermiere. Questi dissolveranno la polvere prima di praticarle l'iniezione e le inietteranno la soluzione in vena o nel muscolo. L'iniezione può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente (in un tubo sottile che

fluisce in una vena), oppure può essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Dynastat le può essere somministrato solo per brevi periodi e unicamente per il sollievo dal dolore.

La dose iniziale normalmente raccomandata è di 40 mg.
Una dose successiva di 20 mg o 40 mg può esserle somministrata dopo 6-12 ore dalla prima dose.

Non le potranno essere somministrati più di 80 mg nell'arco delle 24 ore.

Alcune persone possono avere bisogno di dosi minori:
- Persone con problemi al fegato
- Persone con gravi problemi ai reni
- Pazienti di età superiore ai 65 anni di peso corporeo inferiore ai 50 kg
- Persone in trattamento con fluconazolo

Se Dynastat viene utilizzato insieme ad analgesisi potenti (chiamati analgesici oppiacei) come la morfina la dose di Dynastat sarà la stessa di quella sopraindicata.

Se prende più Dynastat di quanto deve potrebbero verificarsi effetti secondari che sono stati riportati con le dosi raccomandate.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sospenda immediatamente il trattamento con Dynastat e contatti il medico:
- se sviluppa un' eruzione cutanea o un'ulcerazione in una qualsiasi parte del corpo (ad esempio pelle, bocca, occhi, labbra o lingua), o sviluppa qualsiasi altro segno di reazione allergica come eruzione cutanea, gonfiore al viso, alle labbra o alla lingua che possono causare sibili respiratori, difficoltà nella respirazione o nella deglutizione (potenzialmente fatale) – questo si verifica **raramente**
- se presenta gonfiore, vesciche o desquamazione della pelle – non è nota la frequenza con cui questo si verifica
- l'insorgenza di reazioni alla pelle può verificarsi in qualsiasi momento, ma più spesso si verifica nel primo mese di trattamento; la frequenza di questi eventi sembra maggiore per valdecoxib, un medicinale simile a parecoxib, rispetto ad altri inibitori della COX-2
- se ha l'ittero (la pelle o il bianco degli occhi sono di colore giallo)
- se presenta segni di sanguinamento allo stomaco o all'intestino, come ad esempio l'eliminazione di feci di colore nero o macchiate di sangue oppure se vomita del sangue

Molto comuni: possono verificarsi in più di 1 persona su 10
- Nausea (sensazione di malessere)

Comuni: possono verificarsi fino a 1 persona su 10
- Modificazioni della pressione sanguigna (aumento o riduzione)
- Mal di schiena
- Gonfiore di caviglie, gambe e piedi (ritenzione di liquidi)
- Torpore – la pelle può perdere sensibilità al dolore o al tatto
- Vomito, mal di stomaco, disturbi digestivi, stipsi, gonfiore e flatulenza
- Alterazione dei normali valori di funzionalità renale
- Agitazione o difficoltà nel prendere sonno
- Vertigini

- Rischio di anemia – alterazioni dei globuli rossi dopo intervento chirurgico che possono causare stanchezza e mancanza di respiro
- Mal di gola o difficoltà nel respirare (respiro corto)
- Prurito alla pelle
- Riduzione della quantità di urina
- Alveolite post-estrazione (infiammazione e dolore postestrazione dentale)
- Aumento della sudorazione
- Bassi livelli di potassio alle analisi del sangue

Non comuni: possono verificarsi fino a 1 persona su 100
- Attacco cardiaco
- Rischio di disturbi cerebrovascolari per es. ictus, o attacco ischemico transitorio (transitoria riduzione del flusso di sangue al cervello)/ictus minore o angina, o ostruzione dei vasi sanguigni al cuore o al cervello
- Coaguli di sangue nei polmoni
- Ulteriore aumento della pressione arteriosa
- Ulcere del tratto digerente, reflusso acido gastrico cronico
- Rallentamento del battito cardiaco
- Bassa pressione sanguigna in posizione eretta
- Alterazione dei normali valori di funzionalità epatica
- Evidenza di lividi dovuto al basso numero di piastrine
- Rischio di infezione di ferite chirurgiche, secrezione anormale da ferite chirurgiche
- Alterazione del colore della pelle o lividi
- Complicazioni nel rimarginamento delle ferite dopo interventi chirurgici
- Elevati livelli di zucchero nel sangue
- Dolore al sito di iniezione o reazione al sito di iniezione
- Eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- Anoressia (perdita dell'appetito)
- Dolore alle articolazioni
- Elevati livelli di enzimi nel sangue risultanti dai test che indicano lesioni o stress cardiaco, del cervello o del tessuto muscolare
- Bocca secca
- Debolezza muscolare
- Dolore alle orecchie
- Rumori addominali insoliti

Rari: possono verificarsi fino a 1 persona su 1000
- Insufficienza renale acuta
- Epatite (infiammazione del fegato)
- Infiammazione della gola (esofago)
- Infiammazione del pancreas (può portare dolore allo stomaco)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Collasso dovuto a grave calo della pressione sanguigna
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza renale
- Aumento della frequenza o irregolarità del battito cardiaco
- Affanno

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dynastat

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione.

Si raccomanda di utilizzare Dynastat il prima possibile dopo averlo miscelato con il solvente, sebbene possa essere conservato se vengono strettamente seguite le istruzioni alla fine del foglio illustrativo. La soluzione da iniettare deve essere trasparente e incolore.
Non utilizzare la soluzione se la soluzione da iniettare **presenta residui di sostanze particellari** o in caso di scoloramento della polvere o della soluzione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dynastat

- Il principio attivo è parecoxib (come parecoxib sodico). Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, sotto forma di parecoxib sodico 42,36 mg. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, si ottiene una concentrazione di 20 mg/mL di parecoxib. Dopo ricostituzione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mEq di sodio per flaconcino.

- Gli altri eccipienti sono:
  Fosfato disodico anidro
  Acido fosforico e/o sodio idrossido (per aggiustare l'acidità della soluzione)

Descrizione dell'aspetto di Dynastat e contenuto della confezione
Dynastat è disponibile sotto forma di polvere da bianca a biancastra.
La polvere è contenuta in flaconcini di vetro trasparenti (5 mL) con tappo, sigillato da una sovracapsula rimovibile viola posta sul sovrasigillo in alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgio

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel:-+49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Romania
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{**MM/AAAA**}><{**mese AAAA**}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Posologia - La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg. L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo.

L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici della cicloossigenasi-2 (COX-2) può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione grave verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare una ipotensione grave.

La somministrazione avviene attraverso iniezione intramuscolare (i.m.) o endovenosa (e.v.). L'iniezione i.m. deve essere praticata lentamente ed in profondità nel muscolo e l'iniezione e.v. in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea endovenosa esistente.

Modi di somministrazione diversi da quelli per via endovenosa o intramuscolare
Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Solventi per la ricostituzione
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Il medicinale deve essere ricostituito unicamente con una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5 %); oppure
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

I seguenti solventi **non possono** essere utilizzati per la ricostituzione:

- L'uso della soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di parecoxib non è raccomandato in quanto causa la formazione di un precipitato di parecoxib.
- L'uso di acqua sterile per preparazioni iniettabili non è raccomandato perché la soluzione risultante non è isotonica.

Procedimento per la ricostituzione
Per la ricostituzione di parecoxib liofilizzato (come parecoxib sodico) deve essere utilizzata una tecnica asettica.
Flaconcino da 40 mg: togliere la sovracapsula rimovibile color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 mL di un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino di parecoxib da 40 mg.

Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo.

La soluzione ricostituita non deve essere utilizzata se scolorata o torbida o qualora si riscontri la presenza di residui particellari.

L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica. Qualora fosse necessaria una dose minore di 40 mg, il medicinale in eccesso deve essere eliminato.

Compatibilità della soluzione endovenosa
Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato per via endovenosa o intramuscolare oppure unicamente in linee endovenose che somministrino:
- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5 %)
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione; oppure
- soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili

Non è raccomandata la somministrazione del prodotto ricostituito nella stessa linea di infusione con glucosio 50 mg/mL (5%) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per via endovenosa non elencati in questa sezione in quanto causa la formazione di un precipitato di parecoxib.

La soluzione è unicamente per impiego monouso e non deve essere conservata in frigorifero o in congelatore.
La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata, è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia a causa dell'importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effetuata in condizioni asettiche validate e controllate. Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Dynastat 40 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
parecoxib

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
  Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dynastat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Dynastat
3. Come usare Dynastat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dynastat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dynastat e a cosa serve

Dynastat contiene il principio attivo parecoxib.

Dynastat è utilizzato per il trattamento a breve termine del dolore postoperatorio negli adulti. Appartiene ad una categoria di medicinali denominati inibitori della COX-2 (abbreviazione per *inibitori della cicloossigenasi-2*).

Dolore e gonfiore vengono talvolta causati da alcune sostanze prodotte dal corpo umano chiamate *prostaglandine.* Dynastat agisce diminuendo i livelli di queste prostaglandine.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Dynastat

Non usi Dynastat
- se è allergico al parecoxib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una reazione allergica grave (in particolare un reazione cutanea grave) a qualsiasi medicinale
- se ha avuto una reazione allergica ad un gruppo di medicine chiamate "sulfonamidi"(ad esempio alcuni antibiotici usati per trattare certe infezioni)
- se ha un'ulcera gastrica o intestinale in fase attiva o sanguinamento allo stomaco o all'intestino
- se ha avuto una reazione allergica all'acido acetilsalicilico (aspirina) o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (ad esempio ibuprofene) o a inibitori delle COX-2. Le reazioni successive all'assunzione di questo medicinale possono includere difficoltà respiratorie (broncospasmo), congestione nasale, prurito, eruzione cutanea o gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, altre reazioni allergiche o polipi nasali
- se è nell'ultimo trimestre di gravidanza
- se sta allattando
- se soffre di grave malattia epatica
- se soffre di malattie infiammatorie intestinali (colite ulcerativa o morbo di Crohn)
- se ha un'insufficienza cardiaca
- se sta per essere sottoposto ad un intervento cardiaco o ad intervento chirurgico alle arterie (inclusi interventi all'arteria coronarica)
- se ha una malattia cardiaca e/o una malattia cerebrovascolare conclamata, ad esempio se ha avuto un attacco di cuore, un ictus, un ictus lieve (Attacco Ischemico Transitorio) o delle

ostruzioni nei vasi sanguigni del cuore o del cervello oppure se è stato sottoposto ad un intervento per eliminare queste ostruzioni o ovviare ad esse
- se ha oppure se ha avuto problemi alla circolazione (malattia delle arterie periferiche)

Se si ritrova in uno qualsiasi di questi casi, non le dovrà essere fatta l'iniezione. **Informi il medico o l'infermiere immediatamente.**

Avvertenze e precauzioni

Non usi Dynastat se ha un'ulcera gastrica o intestinale in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale

Non usi Dynastat se ha una grave malattia del fegato

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Dynastat:

- Se ha precedentemente avuto un'ulcera, sanguinamento o perforazione del tratto gastrointestinale
- Se ha avuto una reazione cutanea (ad esempio eruzione cutanea, orticaria, ponfi, vescicole, macchie rosse) con qualsiasi medicinale
- Se sta assumendo acido acetilsalicilico (aspirina) o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio ibuprofene)
- Se fuma o beve alcol
- Se ha il diabete
- Se ha l'angina, formazione di coaguli nel sangue, pressione alta o aumento dei livelli di colesterolo
- Se sta assumendo medicinali che agiscono sull'aggregazione piastrinica
- Se soffre di ritenzione di liquidi *(edema)*
- Se soffre di malattie epatiche o renali.
- Se è disidratato - questo può succedere in caso di diarrea o se ha vomitato o se è incapace di assumere liquidi
- Se ha un'infezione, in quanto questo può mascherare uno stato febbrile (che è un segno di infezione)
- Se sta utilizzando medicinali per ridurre la coagulazione del sangue (ad esempio warfarin/anticoagulanti simili a warfarin o nuovi medicinali anticoagulanti orali, ad esempio apixaban, dabigatran e rivaroxaban)
- Se sta utilizzando medicinali chiamati corticosteroidi (ad esempio prednisone)
- Se sta usando una classe di medicinali somministrati per il trattamento della depressione, chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ad esempio sertralina).

Dynastat può indurre un aumento della pressione del sangue o un peggioramento di una preesistente ipertensione che può portare ad un aumento di effetti indesiderati associati alle condizioni cardiache. Durante il trattamento con Dynastat, il suo medico potrebbe voler controllare la sua pressione sanguigna.

L'uso di Dynastat può portare a eruzioni cutanee potenzialmente fatali e il trattamento deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee, vescicole e desquamazione della pelle, lesioni delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità. Se si sviluppa un'eruzione cutanea, se si manifestao altri segni e sintomi sulla pelle o sulle mucose (ad esempio all'interno delle guance o delle labbra), si rivolga immediatamente a un medico e lo informi che sta assumendo questo medicinale.

Bambini e adolescenti
Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non devono assumere Dynastat.

Altri medicinali e Dynastat

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Talvolta i medicinali possono interferire tra di loro. Il medico può ridurre il dosaggio di Dynastat o di altri medicinali o raccomandarle di assumere medicinali diversi. In particolar modo è importante che il medico sappia se lei sta prendendo:

- Acido acetilsalicilico (aspirina) o altri medicinali antinfiammatori
- Fluconazolo - usato per le infezioni fungine
- ACE-inibitori, inibitori dell'Angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici - utilizzati in caso di alta pressione del sangue e patologie cardiache
- Ciclosporina o tacrolimus - usati successivamente ai trapianti
- Warfarin o altri medicinali simili a warfarin - utilizzati per prevenire la formazione di coaguli nel sangue, compresi i medicinali più recenti, quali apixaban, dabigatran e rivaroxaban
- Litio - usato per la cura della depressione
- Rifampicina - utilizzata per le infezioni batteriche
- Antiaritmici - utilizzati per trattare un battito cardiaco irregolare
- Fenitoina o carbamazepina - usate nell'epilessia
- Metotrexato - utilizzato nell'artrite reumatoide e nel cancro
- Diazepam - utilizzato per sedazione e ansia
- Omeprazolo - utilizzato per trattare le ulcere

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Dynastat non deve essere usato durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza poiché potrebbe essere dannoso per il feto o causare problemi al parto. Può causare al feto problemi ai reni e al cuore. Potrebbe influenzare la sua tendenza e quella del nascituro al sanguinamento e causare un travaglio ritardato o prolungato. Dynastat non deve essere utilizzato durante i primi 6 mesi di gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e dietro consiglio del medico. Se ha bisogno di assumerlo durante questo periodo o mentre sta cercando di rimanere incinta, è necessario utilizzare la dose più bassa per il minor tempo possibile. Se assunto per più di alcuni giorni dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, Dynastat può causare problemi ai reni nel feto che possono portare a bassi livelli di liquido amniotico (il fluido che circonda il feto) (oligoidramnios) o al restringimento di un vaso sanguigno (dotto arterioso) nel cuore del nascituro. Se necessita di trattamento per più di qualche giorno, il medico potrebbe raccomandarle un ulteriore monitoraggio.
- **Se sta allattando**, non deve assumere Dynastat, dal momento che piccole quantità di Dynastat passeranno nel latte.
- I FANS, incluso Dynastat, potrebbero rendere più difficile il conepimento. Informi il medico se sta pianificando una gravidanza o ha difficoltà ad iniziare una gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se le gira la testa o prova una sensazione di stanchezza in seguito all'iniezione non guidi o azioni macchinari finché non si sente di nuovo meglio.

Dynastat contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Dynastat

Dynastat le verrà somministrato da un medico o da un infermiere. Questi dissolveranno la polvere prima di praticarle l'iniezione e le inietteranno la soluzione in vena o nel muscolo. L'iniezione può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente (in un tubo sottile che fluisce in una vena), oppure può essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. Dynastat le può essere somministrato solo per brevi periodi e unicamente per il sollievo dal dolore.

La dose iniziale normalmente raccomandata è di 40 mg.
Una dose successiva di 20 mg o 40 mg può esserle somministrata dopo 6-12 ore dalla prima dose.

Non le potranno essere somministrati più di 80 mg nell'arco delle 24 ore.

Alcune persone possono avere bisogno di dosi minori:
- Persone con problemi al fegato
- Persone con gravi problemi ai reni
- Pazienti di età superiore ai 65 anni di peso corporeo inferiore ai 50 kg
- Persone in trattamento con fluconazolo

Se Dynastat viene utilizzato insieme ad analgesisi potenti (chiamati analgesici oppiacei) come la morfina la dose di Dynastat sarà la stessa di quella sopraindicata.

Se prende più Dynastat di quanto deve potrebbero verificarsi effetti secondari che sono stati riportati con le dosi raccomandate.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sospenda immediatamente il trattamento con Dynastat e contatti il medico:
- se sviluppa un' eruzione cutanea o un'ulcerazione in una qualsiasi parte del corpo (ad esempio pelle, bocca, occhi, labbra o lingua), o sviluppa qualsiasi altro segno di reazione allergica come eruzione cutanea, gonfiore al viso, alle labbra o alla lingua che possono causare sibili respiratori, difficoltà nella respirazione o nella deglutizione (potenzialmente fatale) – questo si verifica **raramente**
- se presenta gonfiore, vesciche o desquamazione della pelle – non è nota la frequenza con cui questo si verifica
- l'insorgenza di reazioni alla pelle può verificarsi in qualsiasi momento, ma più spesso si verifica nel primo mese di trattamento; la frequenza di questi eventi sembra maggiore per valdecoxib, un medicinale simile a parecoxib, rispetto ad altri inibitori della COX-2
- se ha l'ittero (la pelle o il bianco degli occhi sono di colore giallo)
- se presenta segni di sanguinamento allo stomaco o all'intestino, come ad esempio l'eliminazione di feci di colore nero o macchiate di sangue oppure se vomita del sangue

Molto comuni: possono verificarsi in più di 1 persona su 10
- Nausea (sensazione di malessere)

Comuni: possono verificarsi fino a 1 persona su 10
- Modificazioni della pressione sanguigna (aumento o riduzione)
- Mal di schiena
- Gonfiore di caviglie, gambe e piedi (ritenzione di liquidi)
- Torpore- la pelle può perdere sensibilità al dolore o al tatto

- Vomito, mal di stomaco, disturbi digestivi, stipsi, gonfiore e flatulenza
- Alterazione dei normali valori di funzionalità renale
- Agitazione o difficoltà nel prendere sonno
- Vertigini
- Rischio di anemia alterazioni dei globuli rossi dopo intervento chirurgico che possono causare stanchezza e mancanza di respiro
- Mal di gola o difficoltà nel respirare (respiro corto)
- Prurito alla pelle
- Riduzione della quantità di urina
- Alveolite postestrazione (infiammazione e dolore postestrazione dentale)
- Aumento della sudorazione
- Bassi livelli di potassio alle analisi del sangue

Non comuni: possono verificarsi fino a 1 persona su 100
- Attacco cardiaco
- Rischio di disturbi cerebrovascolari per es. ictus, o attacco ischemico transitorio (transitoria riduzione del flusso di sangue al cervello)/ictus minore o angina, o ostruzione dei vasi sanguigni al cuore o al cervello
- Coaguli di sangue nei polmoni
- Ulteriore aumento della pressione arteriosa
- Ulcere del tratto digerente, reflusso acido gastrico cronico
- Rallentamento del battito cardiaco
- Bassa pressione sanguigna in posizione eretta
- Alterazione dei normali valori di funzionalità epatica
- Evidenza di lividi dovuto al basso numero di piastrine
- Rischio di infezione di ferite chirurgiche, secrezione anormale da ferite chirurgiche
- Alterazione del colore della pelle o lividi
- Complicazioni nel rimarginamento delle ferite dopo interventi chirurgici
- Elevati livelli di zucchero nel sangue
- Dolore al sito di iniezione o reazione al sito di iniezione
- Eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- Anoressia (perdita dell'appetito)
- Dolore alle articolazioni
- Elevati livelli di enzimi nel sangue risultanti da test che indicano lesioni o stress cardiaco, del cervello o del tessuto muscolare
- Bocca secca
- Debolezza muscolare
- Dolore alle orecchie
- Rumori addominali insoliti

Rari: possono verificarsi fino a 1 persona su 1000
- Insufficienza renale acuta
- Epatite (infiammazione del fegato)
- Infiammazione della gola (esofago)
- Infiammazione del pancreas (può portare dolore allo stomaco)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Collasso dovuto a grave calo della pressione sanguigna
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza renale
- Aumento della frequenza o irregolarità del battito cardiaco
- Affanno

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dynastat

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata a sull'astuccio e flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della ricostituzione.

Si raccomanda di utilizzare Dynastat il prima possibile dopo averlo miscelato con il solvente , sebbene possa essere conservato se vengono strettamente seguite le istruzioni alla fine del foglio illustrativo La soluzione da iniettare deve essere trasparente e incolore.
Non utilizzare la soluzione se la soluzione da iniettare **presenta residui di sostanze particellari** o in caso di scoloramento della polvere o della soluzione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dynastat

- Il principio attivo è parecoxib (come parecoxib sodico). Ogni flaconcino contiene 40 mg di parecoxib, sotto forma di parecoxib sodico 42,36 mg. Dopo ricostituzione con 2 mL di solvente, si ottiene una concentrazione di 20 mg/mL di parecoxib. Dopo ricostituzione in soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Dynastat contiene circa 0,44 mEq di sodio per flaconcino.

- Gli altri eccipienti sono:
  Polvere
  Fosfato disodico anidro
  Acido fosforico e/o sodio idrossido (per aggiustare l'acidità della soluzione)

  Solvente
  Sodio cloruro
  Acido cloridrico o sodio idrossido (per aggiustare l'acidità della soluzione)
  Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Dynastat e contenuto della confezione

Dynastat è disponibile sotto forma di polvere da bianca a biancastra
La polvere è contenuta in flaconcini di vetro trasparenti (5 mL) con tappo, sigillato da una sovracapsula rimovibile viola posta sul sovrasigillo in alluminio.
Il solvente è contenuto in fiale di vetro trasparente (2 mL).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgio

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel:+49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Romania
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{**MM/AAAA**}><{**mese AAAA**}>.

<----------

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Posologia - La dose raccomandata è di 40 mg, somministrata per via endovenosa (e.v.) o intramuscolare (i.m.); ad essa possono seguire ad intervalli di 6-12 ore somministrazioni di 20 mg o di 40 mg secondo necessità, purché non si superi la dose giornaliera di 80 mg. L'iniezione endovenosa in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea esistente. L'iniezione intramuscolare deve essere eseguita lentamente e in profondità nel muscolo. L'esperienza clinica con Dynastat oltre i tre giorni è limitata.

Poiché il rischio cardiovascolare degli inibitori specifici della cicloossigenasi-2 (COX-2) può aumentare con la dose e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzata la minima dose giornaliera efficace.

Nella fase di commercializzazione sono stati riportati casi di ipotensione grave verificatesi subito dopo somministrazione di parecoxib. Alcuni di questi si sono verificati senza altri segni di anafilassi. Il medico deve essere preparato a trattare una ipotensione grave.

La somministrazione avviene attraverso iniezione intramuscolare (i.m.) o endovenosa (e.v.). L'iniezione i.m. deve essere praticata lentamente ed in profondità nel muscolo e l'iniezione e.v. in bolo può essere praticata rapidamente e direttamente in vena o in una linea endovenosa esistente.

Modi di somministrazione diversi da quelli per via endovenosa o intramuscolare
Vie di somministrazione (ad es. intra-articolare, intratecale) diverse da quella endovenosa o intramuscolare non sono state studiate e non devono essere utilizzate.

Solventi per la ricostituzione
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Il medicinale deve essere ricostituito unicamente con una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5 %); oppure
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione

I seguenti solventi **non possono** essere utilizzati per la ricostituzione:

- L'uso della soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili o di glucosio 50 mg/mL (5 %) in soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di parecoxib non è raccomandato in quanto causa la formazione di un precipitato di parecoxib.
- L'uso di acqua sterile per preparazioni iniettabili non è raccomandato perché la soluzione risultante non è isotonica.

Procedimento per la ricostituzione
Per la ricostituzione di parecoxib liofilizzato (come parecoxib sodico) deve essere utilizzata una tecnica asettica.
Flaconcino da 40 mg: togliere la sovracapsula di alluminio di color porpora fino a quando non sia visibile la parte centrale del tappo di gomma del flaconcino di parecoxib da 40 mg. Aspirare, utilizzando ago e siringa sterili, 2 mL di un solvente idoneo ed inserire l'ago attraverso la parte centrale del tappo di gomma in modo da trasferire il solvente all'interno del flaconcino di parecoxib da 40 mg.

Dissolvere completamente la polvere con un delicato movimento rotatorio e verificare il prodotto ricostituito prima dell'utilizzo.

La soluzione ricostituita non deve essere utilizzata se scolorata o torbida o qualora si riscontri la presenza si residui particellari.

L'intero contenuto del flaconcino deve essere aspirato per una somministrazione unica. Qualora fosse necessaria una dose minore di 40 mg, il medicinale in eccesso deve essere eliminato.

Compatibilità della soluzione endovenosa
Dynastat in soluzione con altri medicinali può causare formazione di precipitato e pertanto Dynastat non deve essere miscelato con altri medicinali, né durante la fase di ricostituzione né al momento della somministrazione. Nei pazienti in cui, per la somministrazione di un altro medicinale, deve essere utilizzata la stessa linea di infusione, quest'ultima deve essere lavata prima e dopo la somministrazione di Dynastat con una soluzione compatibile.

Successivamente alla ricostituzione con solventi idonei, Dynastat può essere iniettato per via endovenosa o intramuscolare oppure unicamente in linee endovenose che somministrino:
- soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparazioni iniettabili/infusione
- soluzione di glucosio per infusione 50 mg/mL (5 %);
- soluzione di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45 %) e di glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparazioni iniettabili/infusione; oppure
- soluzione di Ringer lattato per preparazioni iniettabili

Non è raccomandata la somministrazione del prodotto ricostituito nella stessa linea di infusione con glucosio 50 mg/mL (5%) in soluzione di Ringer lattato o altri liquidi per via endovenosa non elencati in questa sezione in quanto causa la formazione di un precipitato di parecoxib.

La soluzione è unicamente per impiego monouso e non deve essere conservata in frigorifero o in congelatore.
La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita, che non deve essere refrigerata o congelata, è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C. Quindi 24 ore devono essere considerate quale periodo di validità massima del prodotto ricostituito. Tuttavia a causa dell'importanza del rischio di infezione microbiologica per i prodotti iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente a meno che la ricostituzione non venga effetuata in condizioni asettiche validate e controllate.
Qualora non vengano rispettati tali requisiti, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma eccedere le 12 ore a 25°C.