

 4. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Parecoxib "Macure", pulver til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33754

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Parecoxib "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg parecoxib (som 42,36 mg parecoxib natrium). Efter rekonstitution er den endelige parecoxibkoncentration 20 mg/ml. Hver 2 ml rekonstitueret pulver indeholder 40 mg parecoxib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis.

Ved rekonstitution i natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) indeholder Parecoxib "Macure" ca. 0,44 mmol natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Hvidt/råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til kortvarig behandling af postoperative smerter hos voksne.

Beslutningen om at ordinere en selektiv cyklooxygenase‑2 (COX‑2)-hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 40 mg indgivet intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) efterfulgt af 20 mg eller 40 mg hver 6.‑12. time efter behov. Dosis må ikke overskride 80 mg/dag.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af specifikke COX‑2-hæmmere kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Der er begrænset klinisk erfaring ved parecoxib-behandling i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Samtidig brug af opioidanalgetika

Opioidanalgetika kan anvendes sammen med parecoxib i en dosis svarende til den, der er anført ovenfor. Parecoxib blev indgivet med et fastsat tidsinterval, mens opioiderne blev indgivet efter behov i alle de kliniske vurderinger.

Ældre

Sædvanligvis er dosisjustering ikke nødvendig til ældre patienter (≥ 65 år). Behandling af ældre patienter, som vejer mindre end 50 kg, bør indledes med halv sædvanlig anbefalet dosis af parecoxib, og maksimal daglig dosis nedsættes til 40 mg (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh score ≥ 10), og det er derfor kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3 og 5.2). Sædvanligvis er dosisjustering til patienter med let nedsat leverfunktion ikke nødvendig (Child‑Pugh score 5‑6). Behandlingen med parecoxib bør indledes med forsigtighed og med halv sædvanlig anbefalet dosis til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh score 7‑9), og maksimal daglig dosis bør nedsættes til 40 mg.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter, der er disponerede for væskeretention, bør behandling initieres med den laveste anbefalede dosis (20 mg), og patienternes nyrefunktion bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af farmakokinetikken er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30‑80 ml/min).

Pædiatrisk population

Parecoxibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor anbefales parecoxib ikke til disse patienter.

Administration

Intravenøs bolus-injektion kan gives hurtigt og direkte ind i en vene eller i et eksisterende drop. Intramuskulær injektion bør gives langsomt og dybt i musklen. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Udfældning kan opstå, når Parecoxib "Macure" blandes i opløsninger med andre lægemidler, og derfor må Parecoxib "Macure" ikke blandes med andre lægemidler, hverken under rekonstitution eller injektion. Hos de patienter, hvor det samme i.v.‑drop skal anvendes til injektion af andre lægemidler, skal droppet skylles grundigt med en kendt forligelighed før og efter Parecoxib "Macure"-injektion.

Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Parecoxib "Macure" **kun** injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.‑drop med følgende:

* natriumchloridinjektions-/infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %)
* glucoseinjektions-/infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 %)
* natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glucose 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvæske, opløsning

i.v.‑drop med andre intravenøse væsker, som **ikke** er nævnt ovenfor, anbefales ikke, da der kan forekomme udfældning.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt tidligere alvorlig lægemiddelallergi af enhver type, især hudreaktioner som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme, eller patienter med kendt overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4 og 4.8).

Aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal (GI) blødning.

Patienter, som tidligere har haft bronkospasme, akut rhinitis, nasale polypper, angioødem, urticaria eller anden type af allergisk reaktion efter at have taget acetylsalicylsyre eller non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID‑præparater), herunder COX‑2-hæmmere.

3. graviditetstrimester og amning (se pkt. 4.6 og 5.3).

Svært nedsat leverfunktion (serum-albumin < 25 g/l eller Child‑Pugh score ≥ 10).

Inflammatorisk tarmsygdom.

Venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II‑IV).

Behandling af post-operative smerter efter koronar bypassoperation (CABG) (se pkt. 4.8 og 5.1).

Konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Parecoxib er undersøgt ved tandkirurgi, ortopædkirurgi, gynækologisk kirurgi (især hysterektomi) og koronar bypassoperation. Der er begrænset erfaring med andre typer kirurgi, f.eks. gastrointestinal eller urologisk kirurgi (se pkt. 5.1).

Andre administrationsmåder end i.v. og i.m. (f.eks. intra-artikulær, intratekal) er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Da der er mulighed for øgede bivirkninger ved højere doser af parecoxib, andre COX‑2-hæmmere og NSAID‑præparater, bør patienter, der behandles med parecoxib kontrolleres efter dosisøgning, og ved manglende effektøgning bør andre terapeutiske muligheder overvejes (se pkt. 4.2). Der er begrænset klinisk erfaring ved behandling med parecoxib i mere end 3 dage (se pkt. 5.1).

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de organsystemer, som nævnes nedenfor, skal passende forholdsregler tages, og seponering af behandlingen med parecoxib bør overvejes.

Hjerte-kar

COX‑2-hæmmere har været forbundet med øget risiko for kardiovaskulære og trombotiske uønskede hændelser ved langtidsbehandling. Det nøjagtige omfang af risikoen efter en enkelt dosis er ikke blevet fastlagt. Ligeledes er den nøjagtige behandlingsvarighed, som er forbundet med øget risiko, heller ikke fastlagt.

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med parecoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Der bør tages passende forholdsregler, og seponering af behandlingen med parecoxib bør overvejes, hvis der ses forværring af specifikke kliniske symptomer hos disse patienter. Parecoxib ikke undersøgt ved kardiovaskulær revaskularisation udover koronar bypassoperation (CABG). Undersøgelser på andre former for operationer end CABG omfatter kun patienter med American Society of Anaesthesiology (ASA) Physical Status klasse I‑III.

Acetylsalicylsyre og andre NSAID‑præparater

På grund af deres manglende virkning på trombocytfunktionen kan COX‑2-hæmmere ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse mod kardiovaskulære tromboemboliske sygdomme. Antitrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed, når parecoxib administreres samtidig med warfarin og andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af parecoxib og andre non-acetylsalicylsyre NSAID‑præparater skal undgås.

Parecoxib kan maskere feber og andre tegn på inflammation (se pkt. 5.1). Der er i enkelte tilfælde beskrevet en forværring af bløddelsinfektioner i forbindelse med brug af NSAID‑præparater og i non-kliniske undersøgelser med parecoxib (se pkt. 5.3). Kirurgiske patienter bør holdes under omhyggelig observation for tegn på sårinfektion ved behandling med parecoxib.

Mave-tarm-kanal

Der er set øvre gastrointestinale (GI) komplikationer (perforationer, ulcera eller blødninger (PUB)), nogle med dødelig udgang, hos patienter behandlet med parecoxib. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID‑præparater: ældre, eller patienter med gastrointestinal sygdom, såsom ulceration og gastrointestinal blødning i anamnesen, eller patienter, som samtidigt får acetylsalicylsyre. Lægemidler, der hører under NSAID‑præparater, associeres også med øgede gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration med glukokortikoider eller selektive serotonin-genoptagelses­hæmmere, andre antitrombotiske lægemidler, andre NSAID‑præparater eller hvis patienten indtager alkohol. Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinale ulcera eller andre gastrointestinale komplikationer), når parecoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser).

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner, bl.a. erythema multiforme, dermatitis exfoliativa og Stevens-Johnsons syndrom (nogle af dem fatale) er blevet rapporteret efter markedsføringen hos patienter, der fik parecoxib. Desuden er der efter markedsføringen af valdecoxib rapporteret fatale tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse hos patienter, der fik valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib), og dette kan ikke udelukkes ved brug af parecoxib (se pkt. 4.8). Visse NSAID‑præparater og selektive COX‑2-hæmmere er blevet forbundet med en øget risiko for generaliseret bulløs dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel (GBFDE, *generalized bullous fixed drug eruptions*). Baseret på andre alvorlige hudreaktioner indberettet ved eksponering for celecoxib og valdecoxib kan der forekomme DRESS-syndrom ved eksponering for parecoxib. Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen.

Lægen bør tage passende forholdsregler med hensyn til kontrol for alvorlige hudreaktioner i forbindelse med behandlingen, f.eks. yderligere patientkontroller. Patienter skal opfordres til omgående at oplyse lægen om enhver form for pludseligt opstående hudreaktioner.

Behandlingen med parecoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner, eller andre tegn på overfølsomhed. Det er kendt, at alvorlige hudreaktioner ses med NSAID inklusive selektive COX‑2-hæmmere og andre lægemidler. Rapporteringshyppigheden af alvorlige hudreaktioner synes dog at være højere for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) end for andre selektive COX‑2-hæmmere. Patienter, der tidligere har haft allergi over for sulfonamider, kan have større risiko for at få hudreaktioner (se pkt. 4.3). Patienter, der ikke har kendt sulfonamidallergi, kan også have risiko for udvikling af alvorlige hudreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføringen af valdecoxib og parecoxib er der rapporteret overfølsomheds­reaktioner (anafylaksi og angioødem) (se pkt. 4.8). Nogle af disse reaktioner forekommer hos patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner over for sulfonamider (se pkt. 4.3). Behandlingen med parecoxib bør indstilles ved det første tegn på overfølsomhed.

Tilfælde af alvorlig hypotension kort efter indgivelse af parecoxib er blevet rapporteret efter markedsføringen af parecoxib. Nogle af disse tilfælde er opstået uden andre tegn på anafylaksi. Lægen skal være forberedt på at behandle alvorlig hypotension.

Væskeretention, ødem, nyrer

Som for andre lægemidler, der hæmmer prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødemer hos patienter, som har fået parecoxib. Derfor bør parecoxib anvendes med forsigtighed til patienter, der har kompromitteret hjertefunktion, ødem i anamnesen, eller andre tilstande, som disponerer for eller forværres af væskeretention, herunder også patienter, der tager diuretika eller som på anden måde har risiko for udvikling af hypovolæmi. Hvis der er kliniske tegn på forværring af tilstanden hos disse patienter, skal der tages passende forholdsregler, herunder seponering af parecoxib.

Akut nyresvigt hos patienter i behandling med parecoxib er rapporteret ved post-marketing overvågning (se pkt. 4.8). Da prostaglandinsyntesehæmning kan medføre forringelse af nyrefunktion og væskeretention, bør der udvises forsigtighed ved administration af parecoxib til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2) eller hypertension, eller til patienter med kompromitteret hjerte- eller leverfunktion eller andre tilstande, som disponerer for væskeretention.

Der bør udvises forsigtighed ved start af behandling med parecoxib til patienter med dehydrering. I sådanne tilfælde anbefales det at rehydrere patienten først, og derefter starte behandling parecoxib.

Hypertension

Som for alle NSAID kan parecoxib føre til debut af hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, som begge kan være medvirkende årsager til øget hyppighed af kardiovaskulære hændelser. Parecoxib bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension. Blodtrykket bør kontrolleres nøje ved opstart af behandling med parecoxib og under hele behandlingsforløbet. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

Nedsat leverfunktion

Parecoxib bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat leverfunktions­nedsættelse (Child‑Pugh score 7‑9) (se pkt. 4.2).

Brug sammen med orale antikoagulantia

Samtidig brug af NSAID og orale antikoagulantia øger risikoen for blødning. Orale antikoagulantia inkluderer warfarin/coumarintypen og nye orale antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran og rivaroxaban) (se pkt. 4.5).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml. dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

Antikoagulationsbehandling bør monitoreres, især de første dage efter initiering af behandling med parecoxib hos patienter i behandling med warfarin eller andre antikoagulantia, da disse patienter har øget risiko for blødningskomplikationer. Patienter, som får orale antikoagulantia bør derfor kontrolleres nøje med hensyn til protrombintid INR, især i de første dage efter initiering af behandling med parecoxib, eller hvis dosis af parecoxib ændres (se pkt. 4.4).

Parecoxib havde ingen effekt på acetylsalicylsyre-medieret hæmning af trombocyt­aggregation eller blødningstid. Kliniske undersøgelser tyder på, at parecoxib kan gives sammen med lav-dosis acetylsalicylsyre (≤ 325 mg). I de indsendte kliniske studier ses, som for andre NSAID‑præparater, en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer ved samtidig administration af lav-dosis acetylsalicylsyre end med brugen af parecoxib alene (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af parecoxib og heparin påvirkede ikke heparins farmakodynamik (aktiveret partiel thromboplastintid) sammenlignet med heparin administreret alene.

Hæmning af prostaglandiner af NSAID, herunder COX‑2-hæmmere, kan reducere virkningen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika. Denne interaktion bør overvejes hos patienter, der behandles med parecoxib samtidig med ACE‑hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere og diuretika.

Hos ældre patienter, der lider af væskemangel (inklusive patienter i diuretikabehandling), eller som har kompromitteret nyrefunktion, kan samtidig behandling med NSAID‑præparater, herunder selektive COX‑2-hæmmere, og ACE‑hæmmere eller angiotensin-II-antagonister føre til yderligere forværring af nyrefunktionen, herunder muligt akut nyresvigt. Disse virkninger er normalt reversible.

Samtidig administration af disse lægemidler bør derfor ske med forsigtighed. Patienter bør være tilstrækkeligt hydreret, og behovet for monitorering af nyrefunktionen bør vurderes ved initiering af den samtidige behandling og jævnligt derefter.

Det tyder på, at samtidig indgift af NSAID‑præparater og ciclosporin eller tacrolimus kan øge den nefrotoksiske virkning af ciclosporin og tacrolimus på grund af NSAIDs påvirkning af renale prostaglandiner. Nyrefunktionen bør monitoreres, når parecoxib og et af disse lægemidler gives samtidig.

Parecoxib kan administreres sammen med opioidanalgetika. I de kliniske studier var det daglige behov for p.n. opioider signifikant reduceret, når opioider blev anvendt sammen med parecoxib.

Andre lægemidlers virkning på parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) farmakokinetik

Parecoxib hydrolyseres hurtigt til den aktive metabolit valdecoxib. Undersøgelser på mennesker har vist, at metaboliseringen af valdecoxib hovedsagelig er medieret af CYP3A4 og 2C9 isoenzymer.

Plasmaeksponering (AUC og Cmax) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 62 % og 19 %), når det blev administreret sammen med fluconazol (hovedsagelig en CYP2C9‑hæmmer), hvilket viser, at dosis af parecoxib bør reduceres hos de patienter, der er i fluconazolbehandling.

Plasmaeksponering (AUC og Cmax) for valdecoxib blev øget (henholdsvis 38 % og 24 %), når det blev administreret sammen med ketoconazol (CYP3A4‑hæmmer). Dosisjustering bør imidlertid ikke generelt være nødvendig hos patienter, der får ketoconazol.

Virkninger af enzyminduktion er ikke undersøgt. Valdecoxibs metabolisme kan øges, når det administreres sammen med enzyminduktorer, såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin eller dexamethason.

Parecoxibs (eller dets aktive metabolit valdecoxibs) virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Behandling med valdecoxib (40 mg 2 gange dagligt i 7 dage) gav en 3 gange så stor stigning i plasmakoncentrationerne af dextromethorphan (CYP2D6‑substrat). Forsigtighed bør derfor udvises, når parecoxib administreres sammen med lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6, og som har et smalt terapeutisk vindue (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol).

Plasmaeksponeringen af omeprazol (CYP2C19‑substrat) 40 mg 1 gang dagligt blev øget med 46 % efter administration af valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt i 7 dage, mens plasmaeksponeringen af valdecoxib var upåvirket. Disse resultater viser, at selvom valdecoxib ikke metaboliseres af CYP2C19, kan det være en hæmmer af dette isoenzym. Forsigtighed bør derfor udvises ved administration af parecoxib sammen med lægemidler, som er CYP2C19‑substrater (f.eks. phenytoin, diazepam eller imipramin).

I to farmakokinetiske interaktionsforsøg med patienter med reumatoid artritis, der fik en stabil ugentlig dosis methotrexat (5‑20 mg ugentligt som en enkelt oral eller intramuskulær dosis), havde oralt administreret valdecoxib (10 mg to gange dagligt eller 40 mg 2 gange dagligt) ringe eller ingen virkning på *steady-state*-plasmakoncentrationenerne af methotrexat. Det tilrådes imidlertid at udvise forsigtighed, når methotrexat administreres samtidig med NSAID, da administration af NSAID kan medføre øget plasmaniveau af methotrexat. Passende monitorering af methotrexatrelateret toksicitet bør overvejes, når parecoxib og methotrexat kombineres.

Samtidig administration af valdecoxib og lithium medførte signifikante fald i lithiums serumclearance (25 %) og renale clearance (30 %) med en 34 % højere serumeksponering sammenlignet med lithium alene. Serumkoncentrationen af lithium bør monitoreres tæt, når behandling med parecoxib initieres eller ændres hos patienter, der behandles med lithium.

Samtidig administration af valdecoxib og glibenclamid (CYP3A4‑substrat) påvirkede hverken glibenclamids farmakokinetik (eksponering) eller farmakodynamik (blodsukker og insulinniveauer).

Injicerbare anæstetika

Samtidig administration af parecoxib 40 mg i.v. og propofol (CYP2C9‑substrat) eller midazolam (CYP3A4‑substrat) påvirker hverken farmakokinetikken (metabolisme og eksponering) eller farmakodynamikken (EEG‑påvirkninger, psykomotoriske tests og opvågning fra sedation) for propofol i.v. eller midazolam i.v. Derudover har samtidig administration af valdecoxib ingen klinisk effekt på hepatisk eller intestinal CYP3A4‑medieret metabolisme af oralt administreret midazolam. Administration af 40 mg parecoxib i.v. har ingen signifikant effekt på farmakokinetikken af hverken fentanyl i.v. eller alfentanil i.v. (CYP3A4‑substrater).

Inhalationsanæstetika

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser. I kirurgiske undersøgelser, hvor parecoxib blev administreret præ-operativt, ses ingen tegn på farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner hos patienter, der fik parecoxib og inhalationsanæstesi­præparaterne lattergas og isofluran (se pkt. 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af parecoxib til gravide kvinder eller under fødsel. Hæmning af prostaglandinsyntesen kan dog have negativ indvirkning på graviditet. Data fra epidemiologiske forsøg tyder på en øget risiko for abort efter anvendelse af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Hos dyr er det vist, at administration af prostaglandinsyntesehæmmere, herunder parecoxib, resulterer i øget præ- og post-implantationstab og fosterdødelighed (se pkt. 5.1 og 5.3). Fra graviditetens 20. uge og fremefter kan anvendelse af parecoxib medføre oligohydramnios som følge af føtal renal dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter påbegyndt behandling og er oftest reversibelt efter seponering. Desuden har der været rapporter om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvor de fleste tilfælde gik over med seponering af behandlingen. Derfor bør parecoxib ikke anvendes i første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis parecoxib anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller af en kvinde, som er i første eller andet trimester af graviditeten, skal dosis holdes så lav som mulig og varigheden så kort som mulig. Prænatal monitorering for oligohydramnios og konstriktion af ductus arteriosus skal overvejes efter eksponering for parecoxib i adskillige dage fra gestationsuge 20 og fremefter. Parecoxib skal seponeres, hvis der ses oligohydramnios eller konstriktion af ductus arteriosus.

I graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for:

* kardiopulmonal toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
* renal dysfunktion (se ovenfor).

I slutningen af graviditeten kan moderen og den nyfødte have risiko for:

* mulig forlængelse af blødningstid, hvilket er en anti-aggregerende virkning, som kan forekomme efter selv meget lave doser.
* hæmning af uteruskontraktioner, hvilket medfører forsinket eller længerevarende aktiv fødsel.

Derfor er parecoxib kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Administration af en enkelt dosis parecoxib til ammende kvinder efter kejsersnit medførte overførsel af relativt små mængder parecoxib og dets aktive metabolit valdecoxib til mælken. Dette medførte en lav relativ dosis hos barnet (ca. 1 % af den vægtjusterede maternale dosis). Parecoxib må ikke administreres til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Brug af parecoxib, og andre lægemidler, som er kendt for at hæmme cyklooxygenase-/prostaglandinsyntesen, anbefales ikke til kvinder, som ønsker at blive gravide (se pkt. 4.3, 5.1 og 5.3).

Ud fra virkningsmekanismen kan anvendelse af NSAID‑præparater forsinke eller forhindre ruptur af ovariefollikler, hvilket har været forbundet med reversibel infertilitet hos nogle kvinder. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at undfange, eller som gennemgår fertilitetsundersøgelser, skal seponering af NSAID‑præparater, herunder parecoxib, overvejes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Patienter, der oplever svimmelhed eller søvnighed efter at have fået Parecoxib "Macure", bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

Den mest almindelige bivirkning ved parecoxib er kvalme. De mest alvorlige bivirkninger opstår som ikke almindelige til sjældne, og omfatter kardiovaskulære hændelser som f.eks. myokardieinfarkt og alvorlig hypotension, og overfølsomhedsreaktioner som f.eks. anafylaksi, angioødem og alvorlige hudreaktioner. Efter koronar bypassoperation har patienter, der får parecoxib en øget risiko for uønskede hændelser som f.eks. kardiovaskulære/tromboemboliske hændelser (herunder myokardieinfarkt, slagtilfælde/transitorisk iskæmisk attak (TIA), lungeembolus og dyb venetrombose; se pkt. 4.3 og 5.1), dybe sårinfektioner og sternale sårhelingskomplikationer.

Bivirkningsliste

Følgende bivirkninger er rapporteret for patienter, som fik parecoxib (N=5.402) i 28 placebokontrollerede kliniske forsøg. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring, er anført som ”frekvens ikke kendt”, da frekvenser ikke kan estimeres ud fra forhåndenværende data. Inden for hver gruppe er bivirkningerne anført i henhold til MedDRA-terminologi og opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

| **Bivirkningshyppighed** |
| --- |
| *Meget almindelig**(≥ 1/10)* | *Almindelig**(≥ 1/100 til < 1/10)* | *Ikke almindelig**(≥ 1/1.000, < 1/100)* | *Sjælden**(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)* | *Ikke kendt* |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |
|  | Pharyngitis,ostitis alveolaris | Abnorm serøs sekretion i sternumdræn,sårinfektion |  |  |
| *Blod og lymfesystem* |
|  | Anæmi postoperativt | Trombocytopeni |  |  |
| *Immunsystemet* |
|  |  |  | Anafylakto-id reaktion |  |
| *Metabolisme og ernæring* |
|  | Hypokaliæmi | Hyperglykæmi,appetitløshed |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |
|  | Agitation,insomni |  |  |  |
| *Nervesystemet* |
|  | Hypæstesi,svimmelhed | Cerebrovaskulær forstyrrelse |  |  |
| *Øre og labyrint* |
|  |  | Øresmerter |  |  |
| *Hjerte* |
|  |  | Myokardieinfarkt,bradykardi |  | Kredsløbskollaps, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, takykardi |
| *Vaskulære sygdomme* |
|  | Hypertension,hypotension | Hypertension (forværret),ortostatisk hypotension |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
|  | Respiratorisk insufficiens | Lumgeemboli |  | Dyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Kvalme | Abdominalsmerter,opkastning,obstipation,dyspepsi,flatulens | Gastroduodenal ulceration,gastroøsofageal refluks,mundtørhed,abnorme mave-tarmlyde | Pancreatitis,øsofagitis,ødem i munden (perioralehævelser) |  |
| *Hud og subkutane væv* |
|  | Pruritus,hyperhidrose | Blodudtrædning, kløe,urticaria |  | Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
|  | Rygsmerter | Artralgi |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |
|  | Oliguri |  | Akut nyresvigt | Nyresvigt |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
|  | Perifere ødemer | Asteni, smerter ved injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet |  | Overfølsomhedsreaktioner omfattende anafylaksi og angioødem |
| *Undersøgelser* |
|  | Serum-kreatinin stigning | Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, forhøjetlactatdehydrogenase,forhøjet ASAT,forhøjet ALAT,forhøjet serum-carbamid |  |  |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* |
|  |  | Komplikationer efter procedure (hud) |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse rapporteret i forbindelse med brug af valdecoxib og kan ikke udelukkes for parecoxib (se pkt. 4.4). Derudover er følgende sjældne alvorlige bivirkninger rapporteret i forbindelse med brug af NSAID‑præparater og kan ikke udelukkes for parecoxib: bronkospasme og hepatitis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ifølge rapporter er overdosering med parecoxib forbundet med bivirkninger, som også er set ved anbefalede doser af parecoxib.

I tilfælde af akut overdosering bør patienter have symptomatisk og understøttende behandling. Der er ingen specifikke antidoter. Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib fjernes ikke ved hæmodialyse. Diurese eller alkalisering af urinen er muligvis ikke effektiv på grund af valdecoxibs høje proteinbinding.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, Coxiber, ATC‑kode: M01AH04.

Parecoxib er et prodrug af valdecoxib. Valdecoxib er inden for det kliniske dosisinterval en selektiv COX‑2-hæmmer. Cyklooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret 2 iso-former, COX‑1 og COX‑2. Det er vist, at COX‑2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener, hovedsagelig har ansvaret for syntese af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX‑2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX‑2 er påvist i vævet omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke klarlagt.

Forskellen i antitrombocytaktivitet mellem COX‑1-hæmmende NSAID‑præparater og COX‑2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af tromboemboliske hændelser. COX‑2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke tromboxan i blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er ikke klarlagt.

Parecoxib er blevet anvendt ved en række større og mindre indgreb. Dynastats virkning er fastslået i undersøgelser af smerter efter dentale, gynækologiske (hysterektomi), ortopædiske (knæ- og hofteudskiftning) og koronar bypassoperationer. Den første mærkbare analgetiske virkning indtræder i løbet af 7‑13 minutter med klinisk meningsfuld analgesi i løbet af 23‑39 minutter og maksimal effekt inden for 2 timer efter administration af enkeltdoser på 40 mg parecoxib i.v. eller i.m. Omfanget af den analgetiske virkning af en 40 mg dosis er sammenlignelig med ketorolac 60 mg i.m. eller ketorolac 30 mg i.v. Efter en enkelt dosis er analgesivirkningen afhængig af dosis og klinisk smertemodel og varer fra 6 til mere end 12 timer.

Anvendelse af parecoxib i mere end 3 dage

I de fleste undersøgelser var det hensigten, at parecoxib skulle doseres i op til 3 dage. Data fra 3 randomiserede placebokontrollerede studier, hvor behandling med parecoxib ifølge protokollen var tilladt i > 3 dage, blev samlet og analyseret. I den samlede analyse af 676 patienter fik 318 patienter placebo og 358 patienter parecoxib. Af de patienter, som blev behandlet med parecoxib, fik 317 patienter parecoxib i op til 4 dage, 32 patienter i op til 5 dage, mens kun 8 patienter blev behandlet i op til 6 dage og 1 patient i 7 dage eller derover. Af de patienter, som blev behandlet med placebo, fik 270 patienter placebo i op til 4 dage, 43 patienter i op til 5 dage, mens kun 3 patienter blev behandlet i op til 6 dage og 2 patienter i 7 dage eller derover. De to grupper havde sammenlignelig demografi. Den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed var 4,1 (0,4) dage for parecoxib og 4,2 (0,5) dage for placebo, og intervallet var på 4‑7 dage for parecoxib og 4‑9 dage for placebo. Forekomsten af bivirkninger hos patienter, som fik parecoxib i 4‑7 dage (median varighed på 4 dage), var lav efter behandlingsdag 3 og svarede til placebo.

Opioid-besparende effekt

I et placebo-kontrolleret forsøg (n=1.050) med ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af parecoxib på 40 mg i.v. efterfulgt af 20 mg i.v. 2 gange dagligt i mindst 72 timer som tillæg til standardbehandling, herunder supplerende patientkontrollerede opioider. Reduktion i brugen af opioider i forbindelse med parecoxib-behandling var 7,2 mg på dag 2 og 2,8 mg på dag 3 (henholdsvis 37 % og 28 %). Denne reduktion i brugen af opioider var ledsaget af en signifikant reduktion i ubehag af opioidsymptomer rapporteret af patienterne. Der blev påvist øget smertelindring sammenlignet med opioider alene. Der er set tilsvarende observationer i forsøg ved andre kirurgiske indgreb. Der er ingen data, der indikerer, at der samlet er færre bivirkninger forbundet med brugen af paracoxib sammenlignet med placebo, når paracoxib anvendes sammen med opioider.

Gastrointestinale undersøgelser

I korttids-endoskopiundersøgelser (7 dage) med raske unge og ældre (> 65 år) resulterede behandling med parecoxib i en forekomst af endoskopisk observerede gastroduodenale sår eller erosioner (5‑21 %), der selv om tallet er højere end for placebo (5‑12 %), er statistisk signifikant lavere end forekomsten observeret med NSAID‑præparater (66‑90 %).

CABG post-operative sikkerhedsundersøgelser

Foruden rutineindberetninger af uønskede hændelser blev præ-definerede kategorier af hændelser, udvalgt af en uafhængig ekspertkomité, undersøgt i 2 placebokontrollerede sikkerhedsundersøgelser, hvor patienterne fik parecoxib i mindst 3 dage og derefter blev skiftet til oral valdecoxib i ialt 10‑14 dage. Alle patienter fik standard smertelindrings­behandling under forløbet. Patienterne fik lav-dosis acetylsalicylsyre forud for randomisering og gennem begge de 2 CABG-undersøgelser.

I den første CABG-undersøgelse evaluerede man patienter, der fik i.v. parecoxib 40 mg 2 gange dagligt i mindst 3 dage, efterfulgt af behandling med valdecoxib 40 mg 2 gange dagligt (parecoxib/valdecoxib gruppe) (n=311) eller placebo/placebo (n=151) i en 14 dages dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse. 9 præ-definerede uønskede hændelseskategorier blev undersøgt (kardiovaskulære tromboemboliske hændelser, hjertehindebetændelse, debut af eller forværring af kronisk hjerteinsufficiens, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal kompliceret ulcus, større ikke-gastrointestinale blødninger, infektioner, ikke-infektiøse pulmonale komplikationer og død). Der ses en signifikant (p<0,05) større hyppighedt af kardiovaskulære/trombo­emboliske hændelser (myokardieinfarkt, iskæmi, cerebrovaskulær hændelse, dybe venetromboser og lungeemboli) i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib end i den placebo/placebo-behandlede gruppe i perioden med i.v.‑behandling (henholdsvis 2,2 % og 0,0 %) og gennem hele behandlingsperioden (henholdsvis 4,8 % og 1,3 %). Sårkomplikationer efter operation (hyppigst omfattende sternumsår) ses hyppigere i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib.

I den andet CABG-undersøgelse blev 4 præ-definerede hændelseskategorier undersøgt (kardiovaskulær/tromboembolisk hændelse, nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinal ulcus/blødning, sårkomplikation efter operation). Patienterne blev inden for 24 timer efter CABG-operation randomiseret til: parecoxib initialdosis på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=544) i resten af den 10 dages behandlingsperiode; placebo i.v. blev efterfulgt af oral valdecoxib (n=544); eller placebo i.v. blev efterfulgt af oral placebo (n=548). En signifikant (p=0,033) højere hyppighed af hændelser i den kardio­vaskulære/tromboemboliske kategori ses i gruppen behandlet med parecoxib/valdecoxib (2,0 %) end i gruppen behandlet med placebo/placebo (0,5 %). I gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses også en øget hyppighed af kardiovaskulære tromboemboliske hændelser sammenlignet med placebo, men forskellen er ikke statistisk signifikant. 3 af de 6 kardiovaskulære tromboemboliske hændelser i gruppen behandlet med placebo/valdecoxib ses i perioden, hvor der behandles med placebo. Disse patienter fik ikke valdecoxib. Præ-definerede hændelser, der opstod med højeste hyppighed i alle 3 behandlingsgrupper omfatter kategorier af sårkomplikationer efter operation, inklusive dybe operationsinfektioner og sårhelingskomplikationer i sternum.

Der ses ingen signifikante forskelle mellem aktive behandlinger og placebo for de øvrige prædefinerede hændelseskategorier (nedsat nyrefunktion/nyresvigt, øvre gastrointestinale ulcuskomplikationer eller sårkomplikationer efter operation).

Almen kirurgi

I en stor undersøgelse (n=1.050) ved større ortopædiske/almen kirurgiske indgreb fik patienterne en initialdosis af parecoxib på 40 mg i.v., efterfulgt af 20 mg i.v. hver 12. time i mindst 3 dage, og derefter oral valdecoxib (20 mg hver 12. time) (n=525) i resten af den 10 dages behandlingsperiode, eller placebo i.v. efterfulgt af oral placebo (n=525). Der ses ingen signifikant forskel i den samlede sikkerhedsprofil, omfattende de 4 præ-definerede hændelseskategorier beskrevet ovenfor i den anden CABG-undersøgelse, ved parecoxib/valdecoxib sammenlignet med placebobehandling hos disse postoperative patienter.

Trombocytstudier

I en række små undersøgelser med gentagne doser til raske unge og ældre forsøgspersoner, havde parecoxib 20 mg eller 40 mg 2 gange dagligt ingen effekt på trombocytaggregation eller blødning sammenlignet med placebo. Hos unge forsøgspersoner havde parecoxib 40 mg 2 gange dagligt ingen klinisk signifikant virkning på acetylsalicylsyremedieret hæmning af trombocytfunktionen (se pkt. 4.5).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter i.v. eller i.m. injektion omdannes parecoxib hurtigt til valdecoxib, den farmakologisk aktive substans, ved enzymatisk hydrolyse i leveren.

Absorption

Eksponering for valdecoxib efter enkeltdoser af parecoxib målt ved både arealet under plasmakoncentrationskurven vs. tidskurven (AUC) og maksimal koncentration (Cmax), er omtrent lineær i området af kliniske doser. AUC og Cmax er efter dosering 2 gange dagligt lineær op til 50 mg i.v. og 20 mg i.m. Valdecoxibs *steady state* plasmakoncentrationer nås inden for 4 dage ved dosering 2 gange dagligt.

Efter enkeltdoser af parecoxib på 20 mg i.v. og i.m. opnås valdecoxibs Cmax efter henholdsvis ca. 30 minutter og ca. 1 time. Eksponeringen for valdecoxib var sammenlignelig med hensyn til både AUC og Cmax efter i.v. og i.m. administration. Efter i.v. eller i.m. administration var eksponering af parecoxib ens, udtrykt i AUC. Efter i.m. dosering var parecoxibs middel Cmax lavere sammenlignet med i.v. bolus-dosering, hvilket skyldes langsommere ekstravaskulær absorption efter i.m. administration. Disse fald blev ikke betragtet som klinisk vigtige, idet valdecoxibs Cmax er sammenlignelig efter administration af parecoxib i.m. og i.v.

Fordeling

Valdecoxibs fordelingsvolumen efter i.v. administration er ca. 55 liter. Plasmaproteinbindingen er ca. 98 % i koncentrationsområdet opnået ved den højest anbefalede dosis, 80 mg/dag. Valdecoxib, men ikke parecoxib, fordeles i stor udstrækning til erytrocytterne.

Biotransformation

Parecoxib omdannes hurtigt og næsten fuldstændigt til valdecoxib og propionsyre *in vivo* med en plasmahalveringstid på ca. 22 minutter. Elimination af valdecoxib sker ved udbredt levermetabolisme via flere veje inklusive cytokrom P450 (CYP) 3A4 og CYP2C9 isoenzymer og glucuronidering (ca. 20 %) af sulfonamiddelen. Der er blevet identificeret en hydroxyleret valdecoxibmetabolit i humant plasma (via CYP-vejen), som er aktiv som en COX‑2-hæmmer. Den udgør ca. 10 % af valdecoxibkoncentrationen; på grund af denne metabolits lave koncentration forventes den ikke at bidrage med en klinisk signifikant effekt efter administration af parecoxib i terapeutiske doser.

Elimination

Valdecoxib udskilles via levermetabolisme, og mindre end 5 % uomdannet valdecoxib genfindes i urinen. Der findes intet uomdannet parecoxib i urinen og kun spor i fæces. Ca. 70 % af dosis udskilles i urinen som inaktive metabolitter. Valdecoxibs plasmaclearance (CLp) er ca. 6 l/time. Valdecoxibs eliminationshalveringstid (t1/2) efter i.v. eller i.m. dosering af parecoxib er ca. 8 timer.

Ældre

Parecoxib givet til 335 ældre patienter (65‑96 år) i farmakokinetiske og terapeutiske studier. Hos raske, ældre forsøgspersoner blev valdecoxibs tilsyneladende orale clearance reduceret med en ca. 40 % højere plasmaeksponering for valdecoxib til følge, sammenlignet med raske, unge forsøgspersoner. Valdecoxibs *steady state* plamaeksponering hos ældre kvinder justeret for legemsvægt var 16 % højere end hos ældre mænd (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion, som fik 20 mg parecoxib i.v., blev parecoxib hurtigt fjernet fra plasma. Da renal elimination af valdecoxib ikke er en betydende eliminationsvej, ses ingen ændringer i valdecoxibs clearance, selv hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Moderat nedsat leverfunktion resulterede ikke i reduceret hastighed eller omfang af omdannelse af parecoxib til valdecoxib. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh score 7‑9) bør behandling initieres med halv sædvanlig anbefalet dosis af parecoxib, og den maksimale daglige dosis bør reduceres til 40 mg, da valdecoxib eksponering var mere end fordoblet hos disse patienter (130 %). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, og derfor anbefales brugen af parecoxib ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller toksicitet efter gentagne doser ved en eksponering for parecoxib, der er 2 gange den maksimale humane eksponering. Toksicitetsforsøg efter gentagne doser på hunde og rotter viser imidlertid, at den systemiske eksponering for valdecoxib (den aktive metabolit af parecoxib) er ca. 0,8 gange den systemiske eksponering hos ældre forsøgspersoner ved den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 80 mg dagligt. Højere doser er forbundet med forværring og forsinket helbredelse af hudinfektioner, en effekt der muligvis er forbundet med COX‑2-hæmning.

I reproduktionstoksicitetstests forekom incidensen af post-implantationstab, resorptioner og nedsat fostervægt ved doser, som ikke forårsagede maternal toksicitet i kaninforsøg. Der er ikke fundet nogen påvirkninger efter parecoxib af fertiliteten hos han- og hunrotter.

Virkningerne af parecoxib er ikke blevet undersøgt i sengraviditet eller i den præ- og postnatale periode.

En enkeltdosis parecoxib administreret intravenøst til diegivende rotter gav mælkekoncentrationer af parecoxib, valdecoxib og en aktiv valdecoxibmetabolit svarende til koncentrationer i maternal plasma.

Parecoxibs karcinogene potentiale er ikke undersøgt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumphosphat.

Phosphorsyre og/eller natriumhydroxid (for pH‑justering).

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Parecoxib "Macure" og opioider bør ikke administreres samtidig i den samme sprøjte.

Brug af Ringer-lactat-injektionsvæske eller Ringer-lactat med 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæskeopløsning til rekonstitution vil medføre udfældning af parecoxib, og det kan derfor **ikke** anbefales.

Brug af vand til injektionsvæsker anbefales **ikke**, da den færdige opløsning ikke vil være isotonisk.

Efter rekonstitution

Parecoxib "Macure" må ikke injiceres i et i.v.‑drop, som anvendes til andre lægemidler. I.v.‑droppet skal skylles grundigt med en kendt forligelig opløsning (se pkt. 6.6) både inden og efter injektion med Parecoxib "Macure".

Injektion af det rekonstituerede produkt i i.v.‑drop med Ringer-lactat med 50 mg/ml (5 %) glucoseinjektionsvæskeopløsning eller andre intravenøse væsker, som ikke er nævnt i pkt. 6.6, anbefales ikke, da der kan forekomme udfældning.

**6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for ikke rekonstitueret produkt er 3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet for færdigtilberedt opløsning, som ikke må opbevares i køleskab eller nedfryses, er vist i op til 24 timer ved 25 °C. 24 timer skal anses som den maksimale opbevaringstid for rekonstitueret produkt. På grund af den mikrobiologiske infektionsrisiko ved injektionspræparater er det vigtigt, at rekonstitueret opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitution er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Medmindre disse forudsætninger er opfyldt, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse på brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen før rekonstitution.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas (5 ml, type I glas) med en butylgummiprop, lukket med et *flip-off*-låg af aluminium.

Parecoxib "Macure" leveres i pakninger med 5 eller 10 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Parecoxib "Macure" skal rekonstitueres før anvendelse.

Parecoxib "Macure" indeholder ikke konserveringsmidler. Aseptisk teknik skal anvendes ved tilberedningen.

Solvens til rekonstitution

Anbefalet solvens til rekonstitution af Parecoxib "Macure" er:

* natriumchloridinjektions-/infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %)
* glucoseinjektions-/infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 %)
* natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glucose 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvæske, opløsning

Rekonstitutionsproces

Benyt aseptisk teknik til opløsning af frysetørret parecoxib (som parecoxib natrium). Fjern *flip-off*-låget for at afdække den centrale del af gummiproppen på hætteglasset med 40 mg parecoxib. Tag med en steril nål og sprøjte 2 ml forligelig solvens og stik nålen ind gennem gummiproppens centrale del og overfør solvens til 40 mg parecoxib hætteglasset. Opløs pulveret fuldstændigt ved forsigtig svingning og undersøg det rekonstituerede produkt før brug. Hele hætteglassets indhold bør udtages til en enkelt administration.

Efter rekonstitution skal væsken være en klar opløsning. Før indgift skal Parecoxib "Macure" undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder synlige partikler. Parecoxib "Macure" indgives senest 24 timer efter rekonstitution (se pkt. 6.3), eller bortskaffes.

Færdigtilberedt opløsning er isotonisk.

Forligelige infusionsvæsker til i.v.‑drop

Efter rekonstitution med anbefalet solvens må Parecoxib "Macure" kun injiceres i.v. eller i.m., eller i i.v.‑drop med:

* natriumchloridinjektions-/infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %)
* glucoseinjektions-/infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 %)
* natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glucose 50 mg/ml (5 %) injektions-/infusionsvæske, opløsning

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70836

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-