

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parecoxib Seacross 40 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg parecoxib (als 42,36 mg parecoxibnatrium). Na reconstitutie bedraagt de concentratie parecoxib 20 mg/ml. Iedere 2 ml gereconstitueerd poeder bevat 40 mg parecoxib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml.

Na reconstitutie in natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) bevat Parecoxib Seacross ongeveer 0,44 mmol natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor kortdurende behandeling van postoperatieve pijn bij volwassenen.

De beslissing om een selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van het totale risico van de individuele patiënt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 40 mg intraveneus (i.v.) of intramusculair (i.m.), gevolgd door 20 mg of 40 mg elke 6 tot 12 uur, naargelang de behoefte, met een maximale dosering van 80 mg per dag.

Aangezien het cardiovasculaire risico van selectieve COX-2-remmers kan toenemen met de dosis en duur van de blootstelling dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis gebruikt te worden. Er is beperkte klinische ervaring met behandeling met Parecoxib Seacross gedurende meer dan drie dagen (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik met opioïde analgetica

Opioïde analgetica kunnen gelijktijdig met parecoxib gebruikt worden in de dosering zoals beschreven in bovenstaande paragraaf. In alle klinische beoordelingen werd parecoxib met vaste tijdsintervallen toegediend, terwijl de opioïden naar behoefte werden toegediend.

Ouderen

In het algemeen is het niet nodig de dosering aan te passen bij oudere patiënten (≥ 65 jaar). Bij de behandeling van oudere patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 50 kg dient echter met de helft van de gebruikelijke aanbevolen dosis Parecoxib Seacross gestart te worden en dient de maximale dagelijkse dosis tot 40 mg verlaagd te worden (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score ≥ 10) en het gebruik bij deze patiënten is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2). In het algemeen is het niet noodzakelijk de dosering aan te passen bij patiënten met lichte leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score 5-6). De behandeling met Parecoxib Seacross bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score 7-9) dient met voorzichtigheid gestart te worden en met de helft van de gebruikelijke aanbevolen dosering. De maximale dagelijkse dosis dient tot 40 mg verlaagd te worden.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor vochtretentie dient de behandeling met parecoxib te worden gestart met de laagst aanbevolen dosis (20 mg) en dient de nierfunctie van de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2). Gebaseerd op de farmacokinetiek is het niet noodzakelijk de dosis aan te passen bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van parecoxib bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het gebruik van parecoxib bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De i.v. bolusinjectie kan snel en rechtstreeks in een ader worden toegediend of via een bestaande i.v. infusielijn. De i.m. injectie dient langzaam en diep in de spier te worden toegediend. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Er kan neerslag ontstaan als Parecoxib Seacross in oplossing wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen. Parecoxib Seacross mag daarom noch tijdens reconstitutie noch tijdens injectie gemengd worden met andere geneesmiddelen. Bij patiënten bij wie dezelfde i.v. infusielijn gebruikt moet worden om een ander geneesmiddel te injecteren, dient de i.v.-lijn vóór en na de Parecoxib Seacross -injectie afdoende gespoeld te worden met een verenigbare oplossing.

Na reconstitutie met aanvaardbare oplosmiddelen mag Parecoxib Seacross **uitsluitend** i.v. of i.m. geïnjecteerd worden, of via i.v.-lijnen waarmee het volgende wordt gegeven:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie/infusie;

- 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor infusie;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride- en 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie/infusie of
- Ringer's lactaatoplossing voor injectie.

Injectie in een i.v.-lijn, waarmee 50 mg/ml (5%) glucose in Ringers lactaatoplossing voor injectie of andere i.v.-vloeistoffen dan hierboven vermeld, worden toegediend, wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot precipitatie van de oplossing.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een type ernstige allergische geneesmiddelreactie, vooral huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme of patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI-) bloeding.

Patiënten bij wie bronchospasme, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria of andere allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), waaronder COX-2-remmers.

Derde trimester van de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Ernstige leverstoornis (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score ≥ 10).

Inflammatoire darmziekte.

Congestief hartfalen (NYHA II-IV).

Behandeling van postoperatieve pijn na een coronaire bypassoperatie (coronary artery bypass graft, CABG) (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Aangetoonde ischemische hartaandoening, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire aandoening.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Parecoxib Seacross is bestudeerd in tandheelkundige, orthopedische, gynaecologische (hoofdzakelijk hysterectomie) en coronaire bypasschirurgie. Er is beperkte ervaring met andere soorten chirurgische ingrepen zoals gastro-intestinale of urologische chirurgie (zie rubriek 5.1).

Toedieningswijzen anders dan i.v. of i.m. (bijv. intra-articulair, intrathecaal) zijn niet onderzocht en dienen niet toegepast te worden.

Wegens de mogelijkheid van een toename van bijwerkingen bij hogere doses van parecoxib, andere COX-2-remmers en NSAID's, dienen patiënten die met parecoxib behandeld worden opnieuw te worden beoordeeld na een dosisverhoging en, wanneer een toename van de werkzaamheid uitblijft, dienen andere therapeutische opties overwogen te worden (zie rubriek 4.2). Er is beperkte klinische

ervaring bij behandeling met Parecoxib Seacross gedurende meer dan drie dagen (zie rubriek 5.1).

Als tijdens de behandeling bij patiënten de functie van één van de onderstaande orgaansystemen achteruitgaat, dienen passende maatregelen genomen te worden en dient stopzetting van de behandeling met parecoxib te worden overwogen.

Cardiovasculair

COX-2-remmers zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire en trombotische ongewenste voorvallen bij langdurig gebruik. De exacte omvang van het risico dat in verband wordt gebracht met een eenmalige dosis, is niet vastgesteld, evenals de met een verhoogd risico in verband gebrachte exacte behandelingsduur.

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met parecoxib (zie rubriek 5.1).

Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen gepaste maatregelen te worden genomen en dient het stopzetten van de behandeling met parecoxib te worden overwogen. Parecoxib Seacross is niet onderzocht bij andere cardiovasculaire revascularisatieprocedures dan coronaire bypassoperaties (CABG, *coronary artery bypass graft*). Studies naar bepaalde chirurgische ingrepen anders dan CABG-procedures omvatten alleen patiënten met *American Society of Anaesthesiology (ASA) Physical Status Class I-III*.

Acetylsalicylzuur en andere NSAID's

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesaggregatie zijn COX-2-remmers geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire aandoeningen. Behandelingen met aggregatieremmers dienen daarom niet gestopt te worden (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden wanneer Parecoxib Seacross tegelijk toegediend wordt met warfarine en andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5). Het gelijktijdig gebruik van parecoxib met andere NSAID's (behalve acetylsalicylzuur) dient te worden vermeden.

Parecoxib Seacross kan koorts en andere symptomen van ontsteking maskeren (zie rubriek 5.1). In geïsoleerde gevallen werd een verergering van infecties van zachte weefsels beschreven in verband met het gebruik van NSAID's en in niet-klinische onderzoeken met Parecoxib Seacross (zie rubriek 5.3). Men moet bij patiënten die behandeld worden met Parecoxib Seacross na chirurgie opmerkzaam zijn voor symptomen van infectie bij de controle van de operatiewond.

Gastro-intestinaal

Bij patiënten behandeld met parecoxib zijn complicaties van het bovenste deel van het maagdarmkanaal (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het meeste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAID's te ontwikkelen; ouderen, patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulcera en gastro-intestinale bloedingen, of patiënten die tegelijk acetylsalicylzuur gebruiken. De klasse NSAID's is ook in verband gebracht met verhoogde gastro-intestinale complicaties bij patiënten die gelijktijdig glucocorticoiden, selectieve serotonineheropnameremmers, andere trombocytenuitstroomremmers of andere NSAID's gebruiken, of bij patiënten die alcohol gebruiken. Er is een verdere verhoging van het risico op

gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) wanneer parecoxib tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) wordt ingenomen.

Huidreacties

Via postmarketing surveillance zijn ernstige huidreacties, waaronder erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis en het syndroom van Stevens-Johnson (waarvan sommige met fatale afloop) gerapporteerd bij patiënten die parecoxib toegediend kregen. Daarnaast zijn via postmarketing surveillance fatale meldingen geweest van toxische epidermale necrolyse bij patiënten die valdecoxib (de actieve metabooliet van parecoxib) toegediend kregen; deze ernstige huidreacties kunnen niet uitgesloten worden voor parecoxib (zie rubriek 4.8). Sommige NSAID's en selectieve COX-2-remmers zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op gegeneraliseerde bulleuze 'fixed drug'-eruptie (GBFDE). DRESS-syndroom kan optreden bij een blootstelling aan parecoxib. Dit is gebaseerd op andere ernstige huidreacties die gemeld zijn in verband met blootstelling aan celecoxib en valdecoxib. Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling.

Artsen dienen gepaste maatregelen te nemen om patiënten te controleren op alle ernstige huidreacties op de behandeling, bv. door extra patiëntenconsultaties. De patiënten dienen geadviseerd te worden om elke opkomende huidaandoening onmiddellijk aan hun arts te melden.

De behandeling met parecoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of enig ander teken van overgevoeligheid. Het is bekend dat ernstige huidreacties kunnen optreden bij gebruik van zowel NSAID's, waaronder de selectieve COX-2-remmers, als andere geneesmiddelen. De mate waarin de ernstige huidreacties gemeld werden, blijkt echter groter te zijn voor valdecoxib (de actieve metabooliet van parecoxib) vergeleken met andere COX-2 selectieve remmers. Patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden kunnen een groter risico lopen op het ontwikkelen van huidreacties (zie rubriek 4.3). Patiënten zonder een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden kunnen ook risico lopen op het ontwikkelen van ernstige huidreacties.

Overgevoeligheid

Na het in de handel brengen werden overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en angio-oedeem) gerapporteerd met valdecoxib en parecoxib (zie rubriek 4.8). Sommige van deze reacties traden op bij patiënten met een voorgeschiedenis van reacties van het allergische type op sulfonamiden (zie rubriek 4.3). De behandeling met parecoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Tijdens postmarketingervaring met parecoxib zijn gevallen van ernstige hypotensie gemeld vlak na toediening van parecoxib. Sommige van deze gevallen zijn opgetreden zonder andere verschijnselen van anafylaxie. De arts dient voorbereid te zijn om ernstige hypotensie te behandelen.

Vochtretentie, oedeem, nier

Zoals bij andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de prostaglandinesynthese remmen, werd vochtretentie en oedeem opgemerkt bij enkele patiënten die parecoxib gebruikten. Daarom dient parecoxib met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met verminderde hartfunctie, vooraf

bestaand oedeem, of andere aandoeningen die voorbestemmen tot of verergeren door vochtretentie, met inbegrip van de patiënten die diuretica innemen of bij wie hoe dan ook een risico op hypovolemie bestaat. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de aandoening bij deze patiënten, dienen gepaste maatregelen, waaronder stopzetten van de behandeling met parecoxib, te worden genomen.

Na het in de handel brengen werd acuut nierfalen gerapporteerd bij patiënten die parecoxib kregen (zie rubriek 4.8). Omdat remming van de prostaglandinesynthese kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en tot vochtretentie is voorzichtigheid geboden wanneer Parecoxib Seacross wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) of hypertensie, of aan patiënten met een verminderde hart- of leverfunctie of met andere aandoeningen die voorbestemmen tot vochtretentie.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met Parecoxib Seacross wordt gestart bij gedehydrateerde patiënten. Het is raadzaam in dit geval patiënten eerst te rehydrateren alvorens de behandeling met Parecoxib Seacross te starten.

Hypertensie

Zoals bij alle NSAID's kan parecoxib een nieuwe hypertensie doen ontstaan of een vooraf bestaande hypertensie verergeren en beide kunnen bijdragen aan een hogere incidentie van cardiovasculaire voorvallen. Parecoxib dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met hypertensie. De bloeddruk dient nauwgezet te worden gecontroleerd bij de start van de behandeling met parecoxib en gedurende de gehele behandeling. Als de bloeddruk significant stijgt, moet een andere behandeling overwogen worden.

Leverfunctiestoornis

Parecoxib Seacross moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score 7-9) (zie rubriek 4.2).

Gebruik met orale anticoagulantia

Het gelijktijdig gebruiken van NSAID's met orale anticoagulantia verhoogt het risico op bloedingen. Onder orale anticoagulantia vallen warfarine en andere coumarinederivaten en nieuwe orale anticoagulantia (bijvoorbeeld apixaban, dabigatran en rivaroxaban) (zie rubriek 4.5).

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Bij patiënten die met warfarine of andere anticoagulantia worden behandeld, moet de anticoagulerende behandeling worden gecontroleerd, in het bijzonder gedurende de eerste dagen na aanvang van een behandeling met Parecoxib Seacross, omdat deze patiënten een hogere kans hebben op bloedingscomplicaties. Daarom dient bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken de

prothrombinetijd INR nauwlettend gecontroleerd te worden, in het bijzonder gedurende de eerste dagen na de start van de behandeling met parecoxib of na wijziging van de parecoxibdosering (zie rubriek 4.4).

Parecoxib Seacross had geen effect op de acetylsalicylzuur-gemedieerde remming van de bloedplaatjesaggregatie of de bloedingstijd. Klinische studies tonen aan dat Parecoxib Seacross kan worden gecombineerd met lage doses acetylsalicylzuur (≤325 mg). Zoals geldt voor andere NSAID's, is in de ingediende studies een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera of andere gastro-intestinale complicaties waargenomen bij gelijktijdig gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur in vergelijking met het gebruik van parecoxib alleen (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van parecoxib met heparine beïnvloedde de farmacodynamiek van heparine (geactiveerde partiële tromboplastinetijd) niet, in vergelijking met heparine alleen.

De remming van prostaglandines door NSAID's, waaronder COX-2-remmers, kan de werking van angiotensineconverteerend enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-antagonisten, bètablokkers en diuretica verminderen. Met deze interactie dient rekening te worden gehouden bij patiënten die parecoxib gelijktijdig met ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, bètablokkers en diuretica krijgen.

Bij oudere patiënten, patiënten met een volumeverlies (inclusief degenen die behandeld worden met diuretica) of patiënten met een verminderde nierfunctie, kan gelijktijdige toediening van NSAID's (inclusief selectieve COX-2-remmers) met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen. Deze effecten zijn over het algemeen reversibel.

Derhalve is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen. De patiënt dient goed gehydrateerd te zijn en bij aanvang van de gelijktijdige behandeling dient de noodzaak tot controle van de nierfunctie te worden beoordeeld en daarna periodiek gecontroleerd te worden.

Er is gesuggereerd dat de gelijktijdige toediening van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus het nefrotisch effect van ciclosporine en tacrolimus zou kunnen verhogen vanwege effecten van NSAID's op renale prostaglandines. Wanneer parecoxib samen met één van deze geneesmiddelen wordt toegediend, dient de nierfunctie gecontroleerd te worden.

Parecoxib Seacross kan in combinatie met opioïde analgetica toegediend worden. In klinische onderzoeken was de dagelijkse behoefte aan pro re nata opioïden significant verlaagd wanneer deze samen met parecoxib werden toegediend.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van parecoxib (of het actieve bestanddeel valdecoxib)

Parecoxib wordt snel gehydrolyseerd tot de actieve stof valdecoxib. Studies hebben aangetoond dat het metabolisme van valdecoxib bij de mens voornamelijk gemedieerd wordt via CYP3A4- en 2C9-isoenzymen.

De plasmablootstelling (AUC en C_{max}) aan valdecoxib was verhoogd (respectievelijk 62% en 19%), bij gelijktijdige toediening van fluconazol (voornamelijk een CYP2C9-remmer), wat aangeeft dat de dosis van parecoxib verlaagd moet worden bij patiënten die behandeld worden met fluconazol.

De plasmablootstelling (AUC en C_{max}) aan valdecoxib was verhoogd (respectievelijk 38% en 24%), bij gelijktijdige toediening van ketoconazol (een CYP3A4-remmer); in het algemeen zal het echter niet nodig zijn om de dosering bij patiënten die met ketoconazol worden behandeld aan te passen.

Het effect van enzyminductie werd niet bestudeerd. Het metabolisme van valdecoxib kan verhogen bij gelijktijdige toediening van enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine of dexamethason.

Effecten van parecoxib (of het actieve bestanddeel valdecoxib) op de farmacokinetiek van andere

geneesmiddelen

Behandeling met valdecoxib (40 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen) resulteerde in een drievoudige toename in plasmaconcentraties van dextromethorfan (CYP2D6-substraat). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Parecoxib Seacross tegelijk toegediend wordt met geneesmiddelen die vooral gemetaboliseerd worden door CYP2D6 en die een smalle therapeutische index hebben (bijvoorbeeld flecaïnide, propafenon, metoprolol).

Plasmablootstelling aan omeprazol (CYP2C19-substraat), 40 mg eenmaal daags was toegenomen met 46% na toediening van valdecoxib 40 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen, terwijl de plasmablootstelling aan valdecoxib onveranderd bleef. Deze resultaten geven aan dat alhoewel valdecoxib niet gemetaboliseerd wordt door CYP2C19, het toch een remmer van dit iso-enzym kan zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Parecoxib Seacross tegelijk toegediend wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze substraten zijn van CYP2C19 (bijvoorbeeld fenytoïne, diazepam of imipramine).

In twee farmacokinetische interactiestudies bij patiënten met reumatoïde artritis, die wekelijks werden behandeld met een stabiele dosis methotrexaat (5-20 mg/week, als enkelvoudige orale of intramusculaire dosis), had oraal toegediend valdecoxib (tweemaal daags 10 mg of tweemaal daags 40 mg) weinig tot geen effect op de steady-state-plasmaconcentraties van methotrexaat. Desalniettemin is voorzichtigheid geboden als methotrexaat samen met NSAID's wordt gegeven, aangezien de toediening van NSAID's kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van methotrexaat. Een adequate controle van methotrexaat-gerelateerde toxiciteit dient overwogen te worden indien parecoxib en methotrexaat tegelijk worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van valdecoxib en lithium gaf significante dalingen van de serumklaring (25%) en nierklaring (30%) van lithium met een 34% hogere serumblootstelling vergeleken met lithium alleen. De serumconcentratie van lithium moet nauwgezet worden gecontroleerd, wanneer een behandeling met parecoxib wordt gestart of gewijzigd bij patiënten die met lithium worden behandeld.

Gelijktijdige toediening van valdecoxib en glibenclamide (CYP3A4-substraat) had geen effect op de farmacokinetiek (blootstelling) of de farmacodynamiek (bloedglucose- en insulinespiegels) van glibenclamide.

Injecteerbare anaesthetica

Gelijktijdige toediening van 40 mg parecoxib i.v. met propofol (CYP2C9-substraat) of midazolam (CYP3A4-substraat) had geen invloed op de farmacokinetiek (metabolisme en blootstelling) of de farmacodynamiek (EEG-effecten, psychomotorische testen en ontwaken uit verdoving) van i.v. propofol of i.v. midazolam. Bijkomend, gelijktijdige toediening van valdecoxib had geen klinisch significant effect op het hepatisch of intestinaal CYP3A4-gemedieerde metabolisme van oraal toegediend midazolam. Toediening van i.v. parecoxib 40 mg had geen significant effect op de farmacokinetiek van i.v. fentanyl of i.v. alfentanyl (CYP3A4-substraten).

Inhalatie-anaesthetica

Er werden geen formele interactiestudies uitgevoerd. In chirurgiestudies, waarbij parecoxib preoperatief werd toegediend, werd geen aanwijzing voor farmacodynamische interactie waargenomen bij patiënten die parecoxib en de inhalatie-anaesthetica distikstofoxide (lachgas) en isofluraan kregen toegediend (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van parecoxib bij zwangere vrouwen of

tijdens de bevalling. Remming van de prostaglandinesynthese kan echter een negatieve invloed hebben op de zwangerschap. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. Bij dieren is gebleken dat de toediening van prostaglandinesyntheseremmers, waaronder parecoxib, leidt tot verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryofoetale letaliteit (zie rubriek 5.1 en 5.3). Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van Parecoxib Seacross oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfunctiestoornis bij de foetus. Dit kan kort na de start van de behandeling voorkomen en is normaal gesproken reversibel bij stopzetting. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester. In de meeste gevallen was dit opgelost na stopzetting van de behandeling. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mag Parecoxib Seacross daarom niet worden gegeven, tenzij strikt noodzakelijk. Als Parecoxib Seacross wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk. Prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus dient overwogen te worden vanaf week 20 van de zwangerschap en verder na enkele dagen blootstelling aan Parecoxib Seacross. Parecoxib Seacross dient te worden stopgezet als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierfunctiestoornis (zie hierboven).

Aan het einde van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de moeder en de neonat blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan voorkomen;
- remming van de baarmoedercontracties, hetgeen resulteert in een uitgestelde of langdurige bevalling.

Parecoxib Seacross is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

De toediening van een enkele dosis parecoxib aan vrouwen die borstvoeding gaven na bevalling met een keizersnede, resulteerde in de overdracht van een relatief kleine hoeveelheid parecoxib en de actieve metabooliet valdecoxib in de moedermelk. Dit resulteerde in een lage relatieve dosis voor de zuigeling (ongeveer 1% van de maternale dosis aangepast volgens gewicht). Parecoxib Seacross mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Zoals bij ieder geneesmiddel waarvan bekend is dat het de cyclooxygenase-/prostaglandinesynthese remt, wordt het gebruik van Parecoxib Seacross niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.3, 5.1 en 5.3).

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van NSAID's ruptuur van follikels in het ovarium vertragen of voorkomen. Dit kan in verband worden gebracht met reversibele onvruchtbaarheid bij sommige vrouwen. Bij vrouwen die problemen hebben met de conceptie of bij wie onvruchtbaarheid wordt onderzocht, moet stopzetting van NSAID's, waaronder Parecoxib Seacross, worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die duizeligheid, draaierigheid of slaperigheid ervaren na toediening van Parecoxib Seacross moeten afzien van deelname aan het verkeer of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking van Parecoxib Seacross is misselijkheid. De meest serieuze reacties treden soms tot zelden op en omvatten cardiovasculaire voorvallen, zoals myocardinfarct en ernstige hypotensie evenals overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie, angio-oedeem en ernstige huiduitslag. Na een coronaire bypassoperatie hebben patiënten die Parecoxib Seacross toegediend kregen een hoger risico op bijwerkingen zoals cardiovasculaire/trombo-embolische voorvallen (waaronder myocardinfarct, beroerte/TIA, longembolie en diep veneuze trombose, zie rubriek 4.3 en 5.1), diepe chirurgische infecties of wondhelingscomplicaties van het sternum.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij patiënten die parecoxib kregen (N=5402) in 28 placebogecontroleerde klinische studies. Meldingen na het in de handel brengen zijn als “frequentie niet bekend” geassocieerd, omdat de respectievelijke frequenties niet bepaald kunnen worden op basis van de beschikbare gegevens. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld op basis van de MedDRA terminologie en gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingfrequentie				
<i>Zeer vaak</i> (≥1/10)	<i>Vaak</i> (≥1/100, <1/10)	<i>Soms</i> (≥1/1.000, <1/100)	<i>Zelden</i> (≥1/10.000, <1/1000)	<i>Niet bekend</i>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>				
	Faryngitis, alveolaire osteïtis (ontsteking van de tandholte)	Abnormale sternale sereuze wonddrainage, wondinfectie		
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>				
	Postoperatieve anemie	Trombocytopenie		
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>				
			Anafylactoïde reactie	
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>				
	Hypokaliëmie	Hyperglykemie, anorexie		
<u>Psychische stoornissen</u>				
	Opwinding, slapeloosheid			
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>				
	Hypo-esthesie, duizeligheid	Cerebrovasculaire aandoeningen		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>				
		Oorpijn		
<u>Hartaandoeningen</u>				
		Myocardinfarct, bradycardie		Circulatorie shock, congestief

<u>Bijwerkingfrequentie</u>				
<u>Zeer vaak</u> (≥1/10)	<u>Vaak</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (≥1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (≥1/10.000, <1/1000)	<u>Niet bekend</u>
				hartfalen, tachycardie
<u>Bloedvataandoeningen</u>				
	Hypertensie, hypotensie	Hypertensie (toegenomen), orthostatische hypotensie		
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>				
	Respiratoire insufficiëntie	Longembolie		Dyspnoe
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>				
Misselijkheid	Buikpijn, braken, constipatie, dyspepsie, flatulentie	Gastroduodenale ulceratie, gastrooesofageale refluxziekte, droge mond, abnormale maagdarmgeluiden	Pancreatitis, oesofagitis, mondoedeem (peri-orale zwellings)	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>				
	Pruritus, hyperhidrose	Ecchymose, huiduitslag, urticaria		Syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>				
	Pijn in de rug	Artralgie		
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				
	Oligurie		Acuut nierfalen	Nierfalen
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>				
	Perifeer oedeem	Asthenie, pijn op injectieplaats, reactie op injectieplaats		Overgevoeligheds reacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem
<u>Onderzoeken</u>				
	Verhoogd creatinine in het bloed	Verhoogd bloed CPK, verhoogd bloed LDH, verhoogd SGOT, verhoogd SGPT, verhoogd BUN		
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>				
		Postprocedurele complicaties (huid)		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Na het in de handel brengen werd toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van valdecoxib, en kan niet uitgesloten worden voor parecoxib (zie rubriek 4.4). Daarnaast werden de volgende zeldzame ernstige bijwerkingen gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAID's en kunnen niet uitgesloten worden voor Parecoxib Seacross: bronchospasmen en hepatitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Meldingen van overdosering met parecoxib komen overeen met ongewenste voorvallen die ook reeds beschreven zijn bij aanbevolen doseringen van parecoxib.

In het geval van overdosering moeten patiënten behandeld worden met symptomatische en ondersteunende zorg. Valdecoxib wordt niet verwijderd door hemodialyse. Vanwege de hoge eiwitbinding van valdecoxib is diurese of het alkaliseren van de urine mogelijk niet effectief.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-ontstekings- en antireumatische producten, Coxibs,
ATC-code: M01AH04

Parecoxib is een prodrug van valdecoxib. Binnen het klinisch doseringsgebied is valdecoxib een orale, selectieve COX-2-remmer. Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandines. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzyme waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, ontsteking en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming en cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagulcera aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1 remmende NSAID's en selectieve COX-2-remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische reacties van klinisch belang zijn. Selectieve COX-2-remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline zonder het tromboxaan van de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

Parecoxib is gebruikt bij verschillende kleine en grote operaties. De effectiviteit van Parecoxib Seacross werd vastgesteld in klinisch onderzoek naar pijn bij tandheelkundige chirurgie, gynaecologische chirurgie (hysterectomie), orthopedische chirurgie (knie- en heupprothese) en coronaire bypassoperaties. De eerste waarneembare analgesie trad op na 7-13 minuten, met een aangetoond analgetisch effect van klinische betekenis na 23-29 minuten en een maximaal effect binnen 2 uur na een toediening van enkelvoudige doses van 40 mg i.v. of i.m. Parecoxib Seacross. De omvang van het analgetisch effect van de 40 mg dosis was vergelijkbaar met 60 mg i.m. ketorolac of 30 mg i.v. ketorolac. Na een enkele dosis was de duur van de analgesie afhankelijk van de dosis en het klinisch pijnmodel en varieerde van 6 tot meer dan 12 uur.

Gebruik van parecoxib langer dan 3 dagen

De meeste onderzoeken werden opgezet voor de dosering van parecoxib gedurende maximaal 3

dagen. Gegevens uit 3 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken, waar de protocollen behandeling met parecoxib voor >3 dagen toestonden, werden verzameld en geanalyseerd. In de gecombineerde analyse van 676 patiënten, kregen 318 placebo en 358 parecoxib. Van de patiënten behandeld met parecoxib kregen 317 patiënten parecoxib gedurende maximaal 4 dagen, 32 patiënten gedurende maximaal 5 dagen, terwijl slechts 8 patiënten werden behandeld gedurende maximaal 6 dagen en 1 patiënt gedurende 7 of meer dagen. Van de patiënten behandeld met placebo kregen 270 patiënten placebo gedurende maximaal 4 dagen, 43 patiënten gedurende maximaal 5 dagen, terwijl slechts 3 patiënten werden behandeld gedurende maximaal 6 dagen en 2 patiënten gedurende 7 of meer dagen. Beide groepen hadden vergelijkbare demografische kenmerken. De gemiddelde (SD) behandelduur was 4,1 (0,4) dagen voor parecoxib en 4,2 (0,5) dagen voor placebo, het bereik was 4-7 dagen voor parecoxib en 4-9 dagen voor placebo. Het optreden van bijwerkingen bij patiënten die parecoxib kregen gedurende 4-7 dagen (mediane duur 4 dagen), was laag na 3 behandeldagen en vergelijkbaar met placebo.

Opioïd-sparende effecten

In een placebogecontroleerd, orthopedisch en algemeen chirurgisch onderzoek (n=1050), kregen patiënten Parecoxib Seacross toegediend in een initiële parenterale dosis van 40 mg i.v. gevolgd door 20 mg tweemaal daags gedurende minimaal 72 uur in aanvulling op de standaard zorg waaronder aanvullende, door de patiënt zelf gedoseerde opioïden. De vermindering in opioïdgebruik bij Parecoxib Seacross behandeling op Dag 2 en 3 was 7,2 mg en 2,8 mg (37% en 28% respectievelijk). Deze vermindering in opioïdgebruik ging gepaard met significante verlagingen van door de patiënt gerapporteerde symptomen van ongemak door opioïden. Er werd een toename in verlichting van de pijn aangetoond in vergelijking tot opioïden alleen. Aanvullende studies in andere chirurgische vakgebieden leverden vergelijkbare waarnemingen. Er zijn geen gegevens die wijzen op een vermindering van het totale aantal bijwerkingen bij het gebruik van parecoxib in vergelijking tot placebo in combinatie met opioïden.

Gastro-intestinale studies

In kortdurende studies (7 dagen) was de incidentie van endoscopisch waargenomen gastroduodenale ulcera of erosies bij gezonde jonge proefpersonen en ouderen (≥ 65 jaar) na toediening van Parecoxib Seacross (5-21%), alhoewel hoger dan placebo (5-12%), significant lager dan de incidentie die waargenomen werd met NSAID's (66-90%).

CABG postoperatieve veiligheidsstudies

Naast de gebruikelijke rapportering van ongewenste voorvallen werden vooraf gespecificeerde categorieën van voorvallen, beoordeeld door een onafhankelijke commissie van experts, onderzocht in twee placebogecontroleerde veiligheidsstudies waarin de patiënten gedurende ten minste 3 dagen parecoxib toegediend kregen en daarna werden overgeschakeld op oraal toegediend valdecoxib voor een totale duur van 10 tot 14 dagen. Alle patiënten kregen de gebruikelijke analgetische zorg tijdens de behandeling.

De patiënten kregen een lage dosis acetylsalicylzuur vóór randomisatie en gedurende de twee CABGstudies.

De eerste CABG-studie evalueerde patiënten die gedurende ten minste 3 dagen behandeld werden met parecoxib IV 40 mg tweemaal daags, gevolgd door een behandeling met valdecoxib 40 mg tweemaal daags (parecoxib/valdecoxib groep) (n=311) of placebo/placebo (n=151) in een 14 dagen durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Negen vooraf gespecificeerde categorieën van ongewenste voorvallen werden geëvalueerd (cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen, pericarditis, ontstaan van of exacerbatie van congestief hartfalen, nierfalen/disfunctie, ulcuscomplicaties van het bovenste deel van het maagdarkanaal, ernstige niet-GI-bloedingen, infecties, niet-infectieuze pulmonale complicaties en overlijden). Er werd een significant ($p < 0,05$) grotere incidentie van cardiovasculaire/trombo-embolische voorvallen (myocardinfarct, ischemie, cerebrovasculair accident, diepe veneuze trombose en longembolie) waargenomen in de parecoxib/valdecoxib behandelingsgroep vergeleken met de placebo/placebo behandelingsgroep

gedurende de IV behandelingsperiode (respectievelijk 2,2% en 0,0%) en de volledige studieperiode (respectievelijk 4,8% en 1,3%). Met de parecoxib/valdecoxib behandeling zijn chirurgische wondcomplicaties (meestal met betrekking tot de sternale wonde) in grotere mate waargenomen.

In de tweede CABG-studie werden vier vooraf gespecificeerde categorieën van voorvallen geëvalueerd (cardiovasculaire/trombo-embolische voorvallen, nierdisfunctie/nierfalen, ulcus/bloeding van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, chirurgische wondcomplicatie). De patiënten werden

binnen 24 uur na de CABG-ingreep gerandomiseerd naar: een initiële dosis parecoxib IV van 40 mg, vervolgens 20 mg IV elke 12 uur gedurende ten minste 3 dagen gevolgd door oraal toegediend valdecoxib (20 mg elke 12 uur) (n=544) voor de rest van de behandelingsperiode van 10 dagen; placebo IV gevolgd door oraal toegediend valdecoxib (n=544); of placebo IV gevolgd door oraal toegediend placebo (n=548). In de parecoxib/valdecoxib behandelingsgroep werd een significant ($p=0,033$) grotere incidentie van voorvallen uit de cardiovasculaire/trombo-embolische categorie waargenomen (2,0%) vergeleken met de placebo/placebo behandelingsgroep (0,5%). De placebo/valdecoxib behandeling werd ook geassocieerd met een hogere incidentie van cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen versus de placebo behandeling, maar dit verschil was niet statistisch significant. Drie van de zes cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen in de placebo/valdecoxib behandelingsgroep traden op tijdens de placebo behandelingsperiode; deze patiënten kregen geen valdecoxib. Vooraf gespecificeerde voorvallen met de hoogste incidentie in alle drie de behandelingsgroepen betroffen de categorie van de chirurgische wondcomplicaties, waaronder diepe chirurgische infecties en sternale wondhelingscomplicaties.

Er waren geen significante verschillen tussen de actieve behandelingen en placebo voor elk van de andere vooraf gespecificeerde categorieën van voorvallen (nierdisfunctie/nierfalen, ulcuscomplicaties van het bovenste deel van het maagdarmkanaal of chirurgische wondcomplicaties).

Algemeen chirurgische veiligheidsstudies

In een grote (N=1050) belangrijke orthopedische/algemeen chirurgische studie kregen de patiënten een initiële dosis parecoxib 40 mg IV, vervolgens 20 mg IV elke 12 uur gedurende ten minste 3 dagen gevolgd door oraal toegediend valdecoxib (20 mg elke 12 uur) (n=525) voor de rest van de behandelingsperiode van 10 dagen; of placebo IV gevolgd door oraal toegediend placebo (n=525). Er waren geen significante verschillen in het globale veiligheidsprofiel, inclusief de vier vooraf gespecificeerde categorieën van voorvallen, hierboven beschreven voor de tweede CABG-studie, voor parecoxib/valdecoxib vergeleken met placebo behandeling bij deze postoperatieve patiënten.

Studies naar een effect op de bloedplaatjes

In een aantal kleine studies met meervoudige doses bij jonge en oudere proefpersonen had Parecoxib Seacross 20 mg of 40 mg tweemaal daags geen effect op de plaatjesaggregatie of bloedingstijd in vergelijking met placebo. Bij jonge proefpersonen had Parecoxib Seacross 40 mg tweemaal daags geen klinisch significant effect op de acetylsalicylzuur-gemedieerde remming van de plaatjesfunctie (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na i.v. of i.m. injectie wordt parecoxib, door enzymatische hydrolyse in de lever, snel omgezet tot valdecoxib, het farmacologisch actieve bestanddeel.

Absorptie

De blootstelling aan valdecoxib na enkelvoudige doses Parecoxib Seacross, zoals gemeten zowel in oppervlakte onder de plasmaconcentratie-versus-tijd-curve (AUC) als in maximale plasmaconcentratie (C), is bij benadering lineair in de klinische doseringsrange. De AUC en C_{\max} na tweemaal daags doseren is lineair tot 50 mg i.v. en 20 mg i.m. Steady-state-plasmaconcentraties van valdecoxib werden bereikt binnen 4 dagen na tweemaal daags doseren.

Na enkelvoudige i.v. en i.m. doses parecoxib 20 mg, wordt de C_{max} van valdecoxib in ongeveer 30 minuten en ongeveer 1 uur respectievelijk bereikt. De blootstelling aan valdecoxib na i.v. en i.m. toediening was in termen van AUC en C_{max} vergelijkbaar. De blootstelling aan parecoxib na i.v. en i.m. toediening was in termen van AUC vergelijkbaar. De gemiddelde C_{max} van parecoxib na i.m. dosering was lager vergeleken met een bolus i.v. dosering, wat toegewezen wordt aan een tragere extravasculaire absorptie na i.m. toediening. Deze dalingen werden niet als klinisch belangrijk beschouwd aangezien de C_{max} van valdecoxib vergelijkbaar is na i.m. en i.v. toediening van parecoxib.

Distributie

Het verdelingsvolume van valdecoxib na i.v. toediening bedraagt ongeveer 55 liter. De plasmaeiwitbinding bedraagt ongeveer 98% over de concentratierange, zoals bereikt met de hoogste aanbevolen dosering, 80 mg/dag. Valdecoxib, maar niet parecoxib, wordt in hoge mate verdeeld in de rode bloedcellen.

Biotransformatie

Parecoxib wordt snel en bijna volledig omgezet tot valdecoxib en propionzuur in vivo met een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 22 minuten. Eliminatie van valdecoxib gebeurt door extensief metabolisme in de lever, waarbij meerdere metabole routes zijn betrokken, waaronder cytochroom-P450(CYP)3A4- en CYP2C9-iso-enzymen en glucuronidering (ongeveer 20%) van het sulfonamide-deel. Een gehydroxyleerde metaboliet van valdecoxib (via de CYP-metabole route) met COX-2-remmende activiteit is geïdentificeerd in humaan plasma. Deze vertegenwoordigt ongeveer 10% van de valdecoxibconcentratie; vanwege de lage concentratie van deze metaboliet wordt niet verwacht, dat deze, na toediening van therapeutische doses parecoxib, een significante klinische bijdrage levert.

Eliminatie

Valdecoxib wordt uitgescheiden via metabolisering in de lever met minder dan 5% onveranderd valdecoxib uitgescheiden in de urine. Geen onveranderd parecoxib werd gedetecteerd in urine en slechts sporen werden aangetoond in de feces. Ongeveer 70% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van inactieve metabolieten. De plasmaklaring (CL_p) van valdecoxib bedraagt ongeveer 6 l/uur. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van valdecoxib na i.v. of i.m. toediening van parecoxib bedraagt ongeveer 8 uur.

Ouderen

Parecoxib Seacross werd toegediend aan 335 oudere patiënten (65-96 jaar) in farmacokinetische en therapeutische studies. Bij oudere gezonde proefpersonen was de schijnbare klaring van valdecoxib na orale toediening verminderd, wat resulteerde in een ongeveer 40% hogere plasmablootstelling aan valdecoxib dan bij jonge gezonde proefpersonen. Na correctie voor lichaamsgewicht was de steady-stateplasmablootstelling aan valdecoxib bij oudere vrouwen 16% hoger dan bij oudere mannen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met verschillende mate van nierfunctiestoornissen die 20 mg i.v. Parecoxib Seacross toegediend kregen, werd parecoxib snel uit plasma geklaard. Omdat renale eliminatie van valdecoxib niet belangrijk is voor de afbraak van valdecoxib, werden geen veranderingen in de valdecoxibklaring waargenomen, zelfs niet bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, noch bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornissen

Matige leverfunctiestoornissen resulteerden niet in een verminderde snelheid of mate van omzetting van parecoxib in valdecoxib. Bij patiënten met een matig gestoorde leverfunctie (Child-Pugh score 7-9), moet de behandeling worden gestart met de helft van de gebruikelijke aanbevolen dosis Parecoxib Seacross en moet de maximale dagelijkse dosis verlaagd worden tot 40 mg, omdat de blootstelling

aan valdecoxib bij deze patiënten meer dan verdubbeld (130%) was. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen werden niet bestudeerd en het gebruik van Parecoxib Seacross bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfuncties of toxiciteit bij herhaalde dosering bij 2 maal hogere doses dan de maximale blootstelling aan parecoxib bij de mens. Hoewel, in studies naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden en ratten waren de systemische blootstellingen aan valdecoxib (de actieve metabooliet van parecoxib) ongeveer 0,8 keer hoger dan de systemische blootstelling bij oudere humane proefpersonen met de maximum aanbevolen therapeutische dosering van 80 mg per dag. Hogere doses waren geassocieerd met verergering en vertraagde genezing van huidinfecties, een effect dat waarschijnlijk geassocieerd is met COX-2-inhibitie.

In reproductietoxiciteitstesten kwamen postimplantatieverliezen, resorpties en achterstand in het foetaal lichaamsgewicht voor bij doses die geen maternale toxiciteit veroorzaken in studies bij konijnen. Er werden geen effecten van parecoxib op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten gevonden.

De effecten van parecoxib zijn niet onderzocht bij gevorderde zwangerschap of in de pre- en postnatale periode.

Wanneer parecoxib in een enkelvoudige dosis intraveneus wordt toegediend aan zogende ratten, liet dit concentraties van parecoxib, valdecoxib en een actieve metabooliet van valdecoxib zien in de moedermelk, die vergelijkbaar waren met die van het plasma van de moeder.

De carcinogeniteit van parecoxib werd niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat (E339)

Fosforzuur (E338) (voor aanpassen van de pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Parecoxib Seacross en opioïden dienen niet samen in dezelfde spuit toegediend te worden.

Reconstitueren met Ringer's lactaatoplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucose in Ringer's lactaatoplossing voor injectie leidt tot precipitatie van parecoxib en is daarom **niet** aanbevolen.

Het gebruik van water voor injecties is **niet** aanbevolen, omdat de resulterende oplossing niet isotoon is.

Na reconstitutie

Parecoxib Seacross dient niet geïnjecteerd te worden in een i.v.-lijn waarmee een ander geneesmiddel wordt toegediend. De i.v.-lijn dient vóór en na de Parecoxib Seacross injectie voldoende gespoeld te

worden met een verenigbare oplossing (zie rubriek 6.6).

Injectie van het gereconstitueerde product in een i.v.-lijn, waarmee 50 mg/ml (5%) glucose in Ringer's lactaatoplossing voor injectie of andere i.v.-vloeistoffen dan deze vermeld onder rubriek 6.6 worden toegediend, wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot precipitatie van het geneesmiddel.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het ongereconstitueerde product is 3 jaar.

Het is aangetoond dat de gereconstitueerde oplossing, die niet gekoeld of bevroren dient te worden, tot 24 uur bij 25°C chemisch en fysisch stabiel is. Derhalve dient 24 uur als de maximale houdbaarheid van het gereconstitueerde product beschouwd te worden. Echter, vanwege het belang van het risico op microbiologische infectie bij injecteerbare producten dient de bereide oplossing onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij reconstitutie plaatsgevonden heeft onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities. Tenzij voldaan wordt aan dergelijke vereisten, zijn de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen deze normaliter niet langer dan 12 uur bij 25°C zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen injectieflacons (5 ml) met een bromobutylrubberen stop, verzegeld met een aluminium afsluiting en een afdrubbare kap.

Parecoxib Seacross wordt geleverd in verpakkingen met 1 injectieflacon, 5 injectieflacons of 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parecoxib Seacross moet gereconstitueerd worden vóór gebruik. Parecoxib Seacross bevat geen bewaarmiddelen. Voor de bereiding is een aseptische techniek vereist.

Oplosmiddelen voor reconstitutie

De aanvaardbare oplosmiddelen voor reconstitutie van Parecoxib Seacross zijn:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie/infusie
- 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor infusie
- 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride- en 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie/infusie

Instructies voor reconstitutie

Maak gebruik van aseptische bereidingstechnieken om gelyofiliseerd parecoxib (als parecoxib) te reconstitueren. Verwijder de afdrubbare kap van de 40 mg parecoxib injectieflacon om het centrale deel van de rubberen stop vrij te maken. Neem, met een steriele naald en spuit, 2 ml van een

aanvaardbaar oplosmiddel en breng de naald door het centrale deel van de rubberen stop heen en breng zo het oplosmiddel in de 40 mg injectieflacon. Los het poeder volledig op door middel van een zachte draaibeweging en inspecteer het gereconstitueerde product voor gebruik. De volledige inhoud van de injectieflacon moet opgetrokken worden voor één toediening.

Na reconstitutie dient de vloeistof een heldere oplossing te zijn. Vóór toediening dient Parecoxib Seacross visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en op verkleuring. De oplossing mag niet gebruikt worden wanneer deze verkleurd of troebel is of wanneer er deeltjes zichtbaar zijn. Parecoxib Seacross moet binnen 24 uur na reconstitutie worden toegediend (zie rubriek 6.3) of worden weggegooid.

Het gereconstitueerde product is isotoon.

Verenigbaarheid met i.v.-lijn oplossingen

Na reconstitutie met aanvaardbare oplosmiddelen mag Parecoxib Seacross **uitsluitend** i.v. of i.m. geïnjecteerd worden, of in i.v.-lijnen waarmee het volgende wordt gegeven:

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie/infusie;
- 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor infusie;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride- en 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing voor injectie/infusie;
of
- Ringer's lactaatoplossing voor injectie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128196

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 28 maart 2026