

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rygitip 40 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rygitip 40 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο/φιαλίδιο κόνεως περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης (ως 42,36 mg παρεκοξίμπης νατριούχου). Μετά την ανασύσταση, η συγκέντρωση της παρεκοξίμπης είναι 20 mg/ml. Κάθε 2 ml της ανασυσταθείσας κόνεως περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση.

Μετά την ανασύσταση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Rygitip περιέχει περίπου 0,44 mmol νάτριο ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη βραχυχρόνια θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου σε ενήλικες.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά (ΕΜ), ακολουθούμενη κάθε 6 έως 12 ώρες από 20 mg ή 40 mg όπως απαιτείται, χωρίς όμως να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα.

Καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ειδικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βραχύτερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Rygitip πέρα των τριών ημερών.

Συγχορήγηση με οπιοειδή αναλγητικά

Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με παρεκοξίμπη, με τη δοσολογία που αναφέρεται στην παραπάνω παράγραφο. Σε όλες τις κλινικές αξιολογήσεις, η παρεκοξίμπη

χορηγήθηκε σε σταθερά χρονικά διαστήματα, ενώ τα οπιοειδή χορηγήθηκαν κατ' επίκληση.

Ηλικιωμένοι

Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). Ωστόσο, για ηλικιωμένους ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 50 kg, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνήθους συνιστώμενης δόσης του Ρυγίχιρ και η μέγιστη ημερήσια δόση μειώνεται στα 40 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh ≥ 10), ως εκ τούτου η χρήση του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 5-6). Η χορήγηση του Ρυγίχιρ θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή και στο ήμισυ της συνήθους συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 40 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς με προδιάθεση για κατακράτηση υγρών, η παρεκοξίμπη θα πρέπει να ξεκινάει με την χαμηλότερη συνιστώμενη δόση (20 mg) και η λειτουργία των νεφρών του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Με βάση τη φαρμακοκινητική, δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της παρεκοξίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, η παρεκοξίμπη δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Τρόπος χορήγησης

Η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) θα πρέπει να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή. Η ΕΜ ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα στον μυ. Για οδηγίες ανασύστασης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του Ρυγίχιρ αναμιγνύεται σε διάλυμα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το Ρυγίχιρ δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο κατά την ανασύσταση όσο και κατά την ένεση. Στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται η ίδια ΕΦ γραμμή για την ένεση άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Ρυγίχιρ με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Ρυγίχιρ μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν τα παρακάτω:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης οποιουδήποτε τύπου σε φάρμακο, ειδικότερα δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα ή ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα σουλφοναμίδια (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (ΓΕΣ) αιμορραγία.

Ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2.

Τρίτο τρίμηνο κύησης και θηλασμός (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού < 25 g/l ή δείκτης Child-Pugh ≥ 10).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).

Θεραπεία μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Rygixip έχει μελετηθεί σε οδοντιατρικές, ορθοπεδικές, γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις (κυρίως υστερεκτομή) και σε χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε άλλα είδη χειρουργικών επεμβάσεων, όπως για παράδειγμα σε γαστρεντερικές ή ουρολογικές επεμβάσεις.

Άλλες οδοί χορήγησης, εκτός από ΕΦ ή ΕΜ (π.χ. ενδοαρθρική, ενδορραχιαία) δεν έχουν μελετηθεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις της παρεκοξίμης, άλλων αναστολέων της COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεκοξίμη θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Rygixip πέρα των τριών ημερών.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που περιγράφεται παρακάτω, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με παρεκοξίμη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και συνεπώς θεωρείται κατ' ουσίαν «ελεύθερο νατρίου».

Καρδιαγγειακό

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται μακροχρόνια. Το ακριβές μέγεθος του κινδύνου που σχετίζεται με μία άπαξ δόση δεν έχει καθορισθεί επακριβώς, ούτε και η ακριβής διάρκεια της θεραπείας η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με παρεκοξίμη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με παρεκοξίμη εάν υπάρχει κλινική ένδειξη επιδείνωσης συγκεκριμένων κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών αυτών. Το Ruxicir δεν έχει μελετηθεί σε επεμβάσεις καρδιαγγειακής επαναγγείωσης εκτός της περίπτωσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG). Μελέτες σε τύπους χειρουργικής επέμβασης εκτός των επεμβάσεων CABG περιελάμβαναν μόνο ασθενείς Κατηγορίας I-III στην κλίμακα Φυσικής Κατάστασης της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ

Οι αναστολείς της COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακές θρομβοεμβολικές νόσους. Επομένως, οι αντιαμοπεταλιακές θεραπείες δεν πρέπει να διακόπτονται (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχρόνηση του Ruxicir με βαρφαρίνη και με άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της παρεκοξίμης με άλλα ΜΣΑΦ, εξαιρουμένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το Ruxicir μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία της φλεγμονής (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί μια επιδείνωση των λοιμώξεων των μαλακών μορίων σε συσχετισμό με τη χρήση των ΜΣΑΦ και σε μη κλινικές μελέτες με Ruxicir (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή στον έλεγχο της τομής για σημεία λοίμωξης σε εγχειρισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Ruxicir.

Γαστρεντερικό

Επιπλοκές του άνω γαστρεντερικού (GI) [διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες (PUBs)], με κάποιες από αυτές να καταλήγουν σε θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμη. Συνιστάται προσοχή στην θεραπεία ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο στο να αναπτύξουν γαστρεντερική επιπλοκή με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) ηλικιωμένοι, ασθενείς που χρησιμοποιούν οιοδήποτε άλλο Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ ταυτόχρονα, γλυκοκορτικοειδή, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ασθενείς που λαμβάνουν αλκοόλ ή ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως εξέλκωση και γαστρεντερική αιμορραγία. Υπάρχει περαιτέρω αύξηση κινδύνου γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (γαστρεντερική εξέλκωση ή άλλες γαστρεντερικές επιπλοκές), όταν η παρεκοξίμη λαμβάνεται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις).

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα και σύνδρομο Stevens-Johnson (κάποιες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες), έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν παρεκοξίμη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Επιπρόσθετα, θανατηφόρες αναφορές τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν βαλντεκοξίμη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμης), μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και δεν μπορούν να

αποκλεισθούν για την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας.

Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα από τους ιατρούς για την παρακολούθηση κάθε σοβαρής δερματικής ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη θεραπεία, π.χ. πρόσθετες συμβουλές προς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται έτσι ώστε να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους κάθε εμφανιζόμενη δερματική πάθηση.

Η παρεκοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Εντούτοις, η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για την βαλντεκοξίμπη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης) συγκριτικά με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2. Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς χωρίς ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με την βαλντεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικές από τις αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων αλλεργικού τύπου στα σουλφοναμίδια (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της παρεκοξίμπης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση σημείων υπερευαισθησίας.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμπης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμπης. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν χωρίς άλλα σημεία αναφυλαξίας. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση σοβαρής υπότασης.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα, νεφροί

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδίνης, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα, σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμπη. Συνεπώς, η παρεκοξίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, με προϋπάρχον οίδημα ή άλλες καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει προδιάθεση ή επιδεινώνονται από την κατακράτηση υγρών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά ή έχουν, με οποιοδήποτε τρόπο, κίνδυνο για υποογκαιμία. Εάν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις για την επιδείνωση της κατάστασης αυτών των ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της παρεκοξίμπης.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμπη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Επειδή η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και κατακράτηση υγρών, χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Pyrixip σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2) ή υπέρταση, ή σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιακή ή ηπατική λειτουργία ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν για κατακράτηση υγρών.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Pyrixip σε ασθενείς με αφυδάτωση. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται πρώτα η ενυδάτωση των ασθενών και στη συνέχεια η έναρξη της θεραπείας με Pyrixip.

Υπέρταση

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η παρεκοξίμπη μπορεί να προκαλέσει την έναρξη νέας υπέρτασης ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, καθεμία από τις οποίες μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρεκοξίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με παρεκοξίμπη και κατά τη διάρκεια όλης της θεραπείας. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Rylisipr πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ με από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα από του στόματος αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη/κουμαρινικού τύπου και νέου τύπου από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. arixaban, dabigatran και rivaroxaban) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με Rylisipr σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά τον χρόνο προθρομβίνης INR, κυρίως τις πρώτες μέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση της παρεκοξίμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Rylisipr δεν επηρέασε την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή τους χρόνους αιμορραγίας. Κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι το Rylisipr μπορεί να χορηγείται με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (≤ 325 mg). Στις μελέτες που υποβλήθηκαν, όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, εμφανίσθηκε αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή άλλων γαστρεντερικών επιπλοκών με την ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος, συγκριτικά με τη χορήγηση της παρεκοξίμπης ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Συγχορήγηση παρεκοξίμπης και ηπαρίνης δεν επηρέασε τη φαρμακοδυναμική της ηπαρίνης (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης) σε σύγκριση με την ηπαρίνη ως μονοθεραπεία.

Η αναστολή των προσταγλανδινών από τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2, ενδέχεται να μειώσει τη δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), των ανταγωνιστών της Αγγειοτενσίνης II, των β-αποκλειστών και των διουρητικών. Αυτή η αλληλεπίδραση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεκοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και διουρητικά.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό θεραπεία με διουρητικά), ή ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνά αναστρέψιμες.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά έκτοτε.

Έχει παρατηρηθεί ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ και κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους αυξάνει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους, λόγω των επιδράσεων των ΜΣΑΦ στις νεφρικές προσταγλανδίνες. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν η παρεκοξίμη συγχορηγείται με οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Pyrixip μπορεί να συγχορηγηθεί με οπιοειδή αναλγητικά. Σε κλινικές δοκιμές, η ημερήσια ανάγκη για κατ' επίκληση χορήγηση οπιοειδών μειώθηκε σημαντικά, όταν αυτά συγχορηγήθηκαν με παρεκοξίμη.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της παρεκοξίμης (ή του ενεργού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμης)

Η παρεκοξίμη υδρολύεται γρήγορα στον ενεργό μεταβολίτη, βαλντεκοξίμη. Στον άνθρωπο, μελέτες έδειξαν ότι ο μεταβολισμός της βαλντεκοξίμης γίνεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων CYP3A4 και 2C9.

Η έκθεση στο πλάσμα (AUC και C_{max}) της βαλντεκοξίμης αυξήθηκε (62% και 19%, αντίστοιχα) με τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης (κυρίως αναστολέας του CYP2C9), υποδηλώνοντας ότι η δόση της παρεκοξίμης θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φλουκοναζόλη.

Η έκθεση στο πλάσμα (AUC και C_{max}) της βαλντεκοξίμης αυξήθηκε (38% και 24%, αντίστοιχα), με τη συγχορήγηση κετοκοναζόλης (αναστολέας του CYP3A4), ωστόσο γενικά δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κετοκοναζόλη.

Η επίδραση της ενζυματικής επαγωγής δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της βαλντεκοξίμης μπορεί να αυξάνει όταν συγχορηγείται με ενζυματικούς επαγωγείς, όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή δεξαμεθαζόνη.

Επίδραση της παρεκοξίμης (ή του ενεργού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμης) στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η θεραπεία με βαλντεκοξίμη (40 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) προκάλεσε τριπλάσια αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της δεξτρομεθορφάνης (υπόστρωμα CYP2D6). Γι' αυτό συνιστάται προσοχή με τη συγχορήγηση του Pyrixip με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 και που έχουν στενά θεραπευτικά περιθώρια (π.χ. φλεκαϊνίδη, προπαιφαινόνη, μετοπρολόλη).

Η έκθεση στο πλάσμα από ομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19) 40 mg μια φορά ημερησίως αυξήθηκε κατά 46% μετά τη χορήγηση της βαλντεκοξίμης 40 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, ενώ η έκθεση της βαλντεκοξίμης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκε. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι παρόλο που η βαλντεκοξίμη δεν μεταβολίζεται από το CYP2C19, μπορεί να είναι αναστολέας του ισοενζύμου αυτού. Γι' αυτό πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται Pyrixip με φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά ως υποστρώματα CYP2C19 (π.χ. φαινυτοΐνη, διαζεπάμη ή ιμιπραμίνη).

Σε δύο μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν μια σταθερή εβδομαδιαία δόση μεθοτρεξάτης (5-20 mg/εβδομάδα, ως άπαξ δόση από του στόματος ή ενδομυϊκά), η βαλντεκοξίμη χορηγούμενη από του στόματος (10 mg δύο φορές ημερησίως ή 40 mg δύο φορές ημερησίως) εμφάνισε μικρή ή καθόλου δράση στις συγκεντρώσεις της

μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, καθώς η χορήγηση των ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Η επαρκής παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με μεθοτρεξάτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η παρεκοξίμη και η μεθοτρεξάτη συγχωρηγούνται.

Η συγχωρήγηση της βαλντεκοξίμης με λίθιο προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην κάθαρση του λιθίου από τον ορό (25%) και από τους νεφρούς (30%), με υψηλότερη κατά 34% έκθεση στον ορό σε σύγκριση με το λίθιο μόνο του. Η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπείας με παρεκοξίμη σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο.

Η συγχωρήγηση της βαλντεκοξίμης με γλιβενκλαμίδη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική (έκθεση) ή τη φαρμακοδυναμική (επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα) της γλιβενκλαμίδης.

Ενέσιμα αναισθητικά

Η συγχωρήγηση ΕΦ παρεκοξίμης 40 mg με προποφόλη (υπόστρωμα CYP2C9) ή μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρέασε ούτε τη φαρμακοκινητική (μεταβολισμό και έκθεση) ούτε τη φαρμακοδυναμική (επιδράσεις στο ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα, ψυχοκινητικοί έλεγχοι και αφύπνιση από τη νάρκωση) της ΕΦ προποφόλης ή της ΕΦ μιδαζολάμης. Επιπλέον, η συγχωρήγηση με βαλντεκοξίμη δεν εμφάνισε καμιά κλινικά σημαντική δράση στον ηπατικό ή εντερικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης. Χορήγηση ΕΦ παρεκοξίμης 40 mg δεν εμφάνισε καμιά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ΕΦ φαιντανύλης ή της ΕΦ αλφαιντανύλης (υποστρώματα CYP3A4).

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Δεν έχει γίνει καμιά επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης. Σε χειρουργικές μελέτες, στις οποίες η παρεκοξίμη είχε χορηγηθεί προεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκε καμιά ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμη και τους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες, υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η παρεκοξίμη πιθανολογείται ότι προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, γιατί, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τις προσταγλανδίνες, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κλείσιμο του βοτάλλειου πόρου ή αδράνεια της μήτρας (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Η χρήση ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τρίμηνου της εγκυμοσύνης, μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία στο έμβρυο, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού ή ολιγοϋδράμιο σε σοβαρές περιπτώσεις. Τέτοιες επιδράσεις μπορεί να προκύψουν σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμες. Έγκυες γυναίκες σε θεραπεία με ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον όγκο του αμνιακού υγρού.

Το Rylisip αντενδείκνυται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της παρεκοξίμης σε έγκυες γυναίκες ή κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Ωστόσο, η αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής μετά από τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης στα πρώιμα στάδια της κύησης. Σε ζώα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης, συμπεριλαμβανομένης της παρεκοξίμης, αποδείχθηκε ότι είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια του εμφυτεύματος, πριν και μετά την εμφύτευση, καθώς και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3). Κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, το Rytixip δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο.

Θηλασμός

Η χορήγηση άπαξ δόσης παρεκοξίμης σε θηλάζουσες γυναίκες μετά από καισαρική τομή είχε ως αποτέλεσμα τη μεταφορά μιας σχετικά μικρής ποσότητας παρεκοξίμης και του δραστικού μεταβολίτη της, της βαλντεκοξίμης, στο ανθρώπινο γάλα, και αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια σχετικά χαμηλή δόση για το βρέφος (περίπου 1% της προσαρμοσμένης ανάλογα με το βάρος μητρικής δόσης). Το Rytixip δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η χρήση του Rytixip, όπως με κάθε φαρμακευτικό προϊόν γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η χρήση ΜΣΑΦ ενδέχεται να καθυστερήσει ή να εμποδίσει τη ρήξη των ωοθυλακίων, γεγονός που έχει συσχετιστεί με αναστρέψιμη υπογονιμότητα σε ορισμένες γυναίκες. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή βρίσκονται υπό διερεύνηση υπογονιμότητας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του Rytixip.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς που αισθάνονται ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία μετά τη λήψη του Rytixip θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Rytixip είναι η ναυτία. Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις συμβαίνουν όχι συχνά έως σπάνια και συμπεριλαμβάνουν καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρή υπόταση, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα, ασθενείς που τους χορηγήθηκε Rytixip έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως: καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1), εν τω βάθει χειρουργικές λοιμώξεις και επιπλοκές επούλωσης στερνικού τραύματος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμη (N=5.402) σε 28, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές. Αναφορές από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφέρονται ως “συχνότητα μη γνωστή”, διότι οι αντίστοιχες συχνότητες εμφάνισης δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Εντός της

κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται χρησιμοποιώντας την ορολογία MedDRA και παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστή</i>
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>				
	Φαρυγγίτιδα, μετεξακτική φατνιακή οστεΐτιδα	Μη φυσιολογική ορώδης παροχέτευση από τη στερνική τομή, λοίμωξη τραύματος		
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>				
	Αναιμία μετεγχειρητική	Θρομβοπενία		
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>				
			Αναφυλακτοειδής αντίδραση	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>				
	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία		
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>				
	Διέγερση, αϋπνία			
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>				
	Υπαισθησία, ζάλη	Αγγειοεγκεφαλική διαταραχή		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>				
		Ωταλγία		
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία		Κυκλοφορική κατέρρευση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
	Υπέρταση, υπόταση	Επιδεινωθείσα υπέρταση, ορθοστατική υπόταση		
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>				
	Αναπνευστική ανεπάρκεια	Πνευμονική εμβολή		Δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>				
Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, τυμπανισμός	Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία, ήχοι	Παγκρεατίτιδα, οισοφαγίτιδα, οίδημα στόματος (περιστοματικό οίδημα)	

		από το γαστρεντερικό μη φυσιολογικοί		
Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστή</i>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Κνησμός, υπεριδρωσία	Εκχύμωση, εξάνθημα, κνίδωση		Σύνδρομο Stevens- Johnson, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>				
	Οσφυαλγία	Αρθραλγία		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
	Ολιγουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Νεφρική ανεπάρκεια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Οίδημα περιφερικό	Εξασθένιση, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Αύξηση κρεατινίνης στο αίμα	Κρεατινοφωσφοκι- νάση αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση SGOT, αύξηση SGPT, αύξηση του αζώτου ουρίας στο αίμα		
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>				
		Επιπλοκή μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς (δέρμα)		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση που σχετίζεται με τη χρήση της βαλντεκοξίμπης και δεν μπορεί να αποκλεισθεί για την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, οι ακόλουθες σπάνιες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλειστούν για το Rylisip: βρογχόσπασμος και ηπατίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι αναφορές υπερδοσολογίας με παρεκοξίμη έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ήδη αναφερθεί με τις συνιστώμενες δόσεις παρεκοξίμης.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. Η βαλντεκοξίμη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση. Η διούρηση ή η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να μην είναι χρήσιμα μέσα λόγω υψηλού ποσοστού δέσμευσης της βαλντεκοξίμης με τις πρωτεΐνες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά προϊόντα, Κοξίμπες, κωδικός ATC: M01AH04

Η παρεκοξίμη είναι προφάρμακο της βαλντεκοξίμης. Η βαλντεκοξίμη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2 εντός του κλινικού δοσολογικού εύρους. Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου για την οποία έχει αποδειχθεί ότι επάγεται κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, στην εμφύτευση, στη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωσιακή λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Η αποτελεσματικότητα του Pygixip διαπιστώθηκε σε μελέτες πόνου που προκλήθηκε από οδοντιατρικές, γυναικολογικές (υστερεκτομή), ορθοπεδικές (αντικαταστάσεις ισχίου και γόνατος) χειρουργικές επεμβάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Η πρώτη αντιληπτή αναλγητική επίδραση συνέβη σε 7-13 λεπτά, με κλινικής σημασίας αναλγησία που εμφανίστηκε σε 23-39 λεπτά και με μέγιστη δράση εντός 2 ωρών, μετά τη χορήγηση άπαξ δόσεων 40 mg ΕΦ ή ΕΜ Pygixip. Το μέγεθος της αναλγητικής δράσης της δόσης των 40 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο της κετορολάκης 60 mg ΕΜ ή κετορολάκης 30 mg ΕΦ. Μετά από άπαξ δόση, η διάρκεια της αναλγησίας εξαρτήθηκε από τη δόση και από το κλινικό μοντέλο του πόνου και κυμάνθηκε από 6 μέχρι πάνω από 12 ώρες.

Χρήση της παρεκοξίμης πέραν των 3 ημερών

Οι περισσότερες δοκιμές είχαν σχεδιαστεί για τη χορήγηση δοσολογίας παρεκοξίμης για έως και 3 ημέρες. Τα δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, στις οποίες τα πρωτόκολλα επέτρεπαν τη θεραπεία με παρεκοξίμη για > 3 ημέρες, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν. Στη ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από 676 ασθενείς, 318 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 358 έλαβαν παρεκοξίμη. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμη, 317 ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για έως και 4 ημέρες, 32 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 8 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 1 ασθενής για 7 ή περισσότερες ημέρες. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 270 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για έως και 4 ημέρες, 43 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 3 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 2 ασθενείς για 7 ή περισσότερες ημέρες. Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια δημογραφικά στοιχεία. Η μέση (SD) διάρκεια θεραπείας ήταν 4,1 (0,4) ημέρες για την παρεκοξίμη και 4,2 (0,5) ημέρες για το εικονικό φάρμακο, ενώ το εύρος ήταν 4-7 ημέρες για την παρεκοξίμη και 4-9 ημέρες για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που λάμβαναν παρεκοξίμη επί 4-7 ημέρες (διάμεση διάρκεια 4 ημέρες) ήταν χαμηλό μετά την Ημέρα 3 θεραπείας και παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου.

Επίδραση της μείωσης των οπιοειδών

Σε μία, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη, ορθοπεδικού και γενικού χειρουργείου (n=1050), οι ασθενείς έλαβαν Rygixip, με μία αρχική παρεντερική δόση των 40 mg ΕΦ, που ακολουθήθηκε από 20 mg, δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 72 ώρες, επιπλέον της λήψης καθιερωμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών που λαμβάνονταν συμπληρωματικά, κατ' επίκληση του ασθενούς. Η μείωση της χρήσης των οπιοειδών με θεραπεία με Rygixip, τις Ημέρες 2 και 3 ήταν 7,2 mg και 2,8 mg (37% και 28%, αντίστοιχα). Αυτή η μείωση της χρήσης οπιοειδών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ανησυχίας, που αναφέρθηκε από τους ασθενείς για τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα οπιοειδή. Αποδείχθηκε επιπλέον ανακούφιση από τον πόνο, σε σύγκριση με τη χρήση μόνο οπιοειδών. Επιπρόσθετες μελέτες, σε άλλα χειρουργικά πεδία παρείχαν όμοιες παρατηρήσεις. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν συνολικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση της παρεκοξίμης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οπιοειδή.

Γαστρεντερικές μελέτες

Σε βραχυχρόνιες μελέτες (7 ημέρες), η συχνότητα εμφάνισης των ενδοσκοπικά παρατηρηθέντων γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ή διαβρώσεων σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα (≥ 65 ετών) άτομα, στα οποία χορηγήθηκε το Rygixip (5-21%), αν και υψηλότερη από ότι με το εικονικό φάρμακο (5-12%), ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε με ΜΣΑΦ (66-90%).

Μελέτες μετεγχειρητικής ασφάλειας CABG

Επιπροσθέτως των συνηθισμένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών, μελετήθηκαν προκαθορισμένες κατηγορίες συμβαμάτων, οι οποίες αποφασίστηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή εμπειρογνομόνων, σε δύο μελέτες ασφάλειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, όπου οι ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για τουλάχιστον 3 ημέρες και στη συνέχεια έλαβαν βαλντεκοξίμη από του στόματος για μια συνολική περίοδο 10-14 ημερών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την καθιερωμένη αναλγητική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος πριν την τυχαιοποίηση και καθόλη την διάρκεια των δύο μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG.

Η πρώτη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολόγησε ασθενείς που ελάμβαναν ΕΦ 40 mg παρεκοξίμης δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως θεραπεία με βαλντεκοξίμη 40 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης) (n=311) ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (n=151) για 14 ημέρες, σε μία διπλά-τυφλή μελέτη,

ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Αξιολογήθηκαν εννέα προκαθορισμένες κατηγορίες ανεπιθύμητων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, περικαρδίτιδα, νέα εμφάνιση ή παρόξυνση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, μείζονες μη γαστρεντερικές αιμορραγίες, λοιμώξεις, μη λοιμώδεις πνευμονικές επιπλοκές και θάνατος). Υπήρξε μία σημαντικά ($p < 0,05$) μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) η οποία ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμπης/βαλντεκοξίμπης, συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο, για την περίοδο ΕΦ χορήγησης (2,2% και 0,0%, αντίστοιχα) και καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (4,8% και 1,3%, αντίστοιχα). Επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων (κυρίως του στερνικού τραύματος) παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα με τη θεραπεία παρεκοξίμπης/βαλντεκοξίμπης.

Στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολογήθηκαν τέσσερις κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά, νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική ανεπάρκεια, έλκος ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος/αιμορραγία, επιπλοκή χειρουργικού τραύματος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσα σε 24 ώρες μετά από την χειρουργική επέμβαση CABG στις παρακάτω ομάδες: αρχική δόση 40 mg παρεκοξίμπης ΕΦ, κατόπιν 20 mg ανά 12 ώρες ΕΦ για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμπη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) ($n=544$) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας· χορήγηση εικονικού φαρμάκου ΕΦ και στη συνέχεια βαλντεκοξίμπης από του στόματος ($n=544$)· ή χορήγηση εικονικού φαρμάκου ΕΦ και ακολούθως εικονικού φαρμάκου από του στόματος ($n=548$). Σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων ($p=0,033$) στην κατηγορία των καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμπης /βαλντεκοξίμπης (2,0%), συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (0,5%). Η θεραπεία με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμπη συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τρία από τα έξι καρδιαγγειακά θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμπη συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί δεν έλαβαν βαλντεκοξίμπη. Τα προκαθορισμένα συμβαμάτα, τα οποία εμφανίζονται με την υψηλότερη συχνότητα και στις τρεις ομάδες θεραπείας, ανήκαν στην κατηγορία των επιπλοκών χειρουργικών τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει χειρουργικών λοιμώξεων και των συμβαμάτων επούλωσης στερνικών τραυμάτων.

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη θεραπειών και του εικονικού φαρμάκου για οποιαδήποτε από τις άλλες κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος ή επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων).

Γενική χειρουργική

Σε μία μεγάλη κλινική δοκιμή ($N=1.050$) μείζονος ορθοπεδικής/γενικής χειρουργικής επέμβασης, οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση παρεκοξίμπης 40 mg ΕΦ, κατόπιν 20 mg ΕΦ ανά 12 ώρες για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμπη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) ($n=525$) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας ή εικονικό φάρμακο ΕΦ και στη συνέχεια εικονικό φάρμακο από του στόματος ($n=525$). Σε αυτούς τους μετεγχειρητικούς ασθενείς δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο συνολικό προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων προκαθορισμένων κατηγοριών συμβαμάτων που περιγράφηκαν ανωτέρω στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG, για τη θεραπεία παρεκοξίμπης/βαλντεκοξίμπης, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε αιμοπετάλια

Σε μια σειρά από μικρές μελέτες πολλαπλής δόσης σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα άτομα, το Pygixip 20 mg και 40 mg δυο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων ή αιμορραγίας, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Σε νεαρά άτομα, το Pygixip 40 mg δύο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά κλινικά σημαντική επίδραση στην αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ΕΦ ή ΕΜ ένεση, η παρεκοξίμη μετατρέπεται γρήγορα σε βαλντεκοξίμη, τη φαρμακολογικά δραστική ουσία, με ενζυματική υδρόλυση στο ήπαρ.

Απορρόφηση

Η έκθεση της βαλντεκοξίμης μετά από άπαξ δόσεις του Pygixip, όπως μετρήθηκε τόσο βάσει της περιοχής υπό την καμπύλη της συγκεντρώσεως πλάσματος έναντι του χρόνου (AUC) όσο και από τη μέγιστη έκθεση (C_{max}), είναι περίπου γραμμική στο εύρος των κλινικών δόσεων. Η AUC και η C_{max} μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως είναι γραμμικές μέχρι τα 50 mg ΕΦ και τα 20 mg ΕΜ. Σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος της βαλντεκοξίμης επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως.

Μετά από άπαξ ΕΦ και ΕΜ χορήγηση δόσεων παρεκοξίμης 20 mg, η C_{max} της βαλντεκοξίμης επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά και περίπου 1 ώρα, αντίστοιχα. Η έκθεση της βαλντεκοξίμης ήταν όμοια όσον αφορά τις AUC και C_{max} μετά από ΕΦ και ΕΜ χορήγηση. Η έκθεση της παρεκοξίμης ήταν όμοια μετά από ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση όσον αφορά την AUC. Ο μέσος όρος C_{max} της παρεκοξίμης μετά από ΕΜ δοσολογία ήταν μικρότερος συγκρινόμενος με την ΕΦ δοσολογία εφόδου (bolus), το οποίο αποδίδεται σε βραδύτερη εξωαγγειακή απορρόφηση μετά από ΕΜ χορήγηση. Αυτές οι μειώσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, καθώς η C_{max} της βαλντεκοξίμης είναι συγκρίσιμη μετά από ΕΜ και ΕΦ χορήγηση παρεκοξίμης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βαλντεκοξίμης μετά από ΕΦ χορήγηση είναι περίπου 55 λίτρα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% στο εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται με την υψηλότερη συνιστώμενη δόση, 80 mg/ημέρα. Η βαλντεκοξίμη, αλλά όχι η παρεκοξίμη, διαμοιράζεται εκτενώς στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η παρεκοξίμη μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν πλήρως σε βαλντεκοξίμη και προπιονικό οξύ in vivo με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 22 λεπτά. Η αποβολή της βαλντεκοξίμης γίνεται με εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό που περιλαμβάνει πολλαπλές οδούς, συμπεριλαμβανομένων των ισοενζύμων (CYP) 3A4 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 και γλυκουρονιδίωσης (περίπου 20%) του τμήματος σουλφοναμιδίου. Ένας υδροξυλωμένος μεταβολίτης της βαλντεκοξίμης (μέσω της οδού κυτοχρώματος) έχει ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα ότι δρα ως αναστολέας της COX-2. Αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της συγκέντρωσης της βαλντεκοξίμης. Λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης αυτού του μεταβολίτη, αυτός δεν αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στην κλινική αποτελεσματικότητα μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων παρεκοξίμης.

Αποβολή

Η βαλντεκοξίμη αποβάλλεται μέσω του ηπατικού μεταβολισμού και λιγότερο από 5% αμετάβλητης βαλντεκοξίμης ανακτάται στα ούρα. Καμιά ποσότητα αμετάβλητης παρεκοξίμης δεν ανιχνεύεται στα ούρα και μόνον ίχνη ανιχνεύονται στα κόπρανα. Περίπου το 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών. Η κάθαρση πλάσματος (CL_p) για την βαλντεκοξίμη είναι

περίπου 6 l/hr. Μετά την ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση της παρεκοξίμπης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) της βαλντεκοξίμπης είναι περίπου 8 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Το Pygixip χορηγήθηκε σε 335 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65-96 ετών) σε φαρμακοκινητικές και θεραπευτικές δοκιμές. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η φαινομενική από του στόματος κάθαρση της βαλντεκοξίμπης μειώθηκε, έχοντας ως αποτέλεσμα μια περίπου 40% υψηλότερη έκθεση της βαλντεκοξίμπης στο πλάσμα σε σύγκριση με υγιή νεαρά άτομα. Αφού προσαρμοσθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος, η έκθεση στο πλάσμα της βαλντεκοξίμπης στη σταθερή κατάσταση ήταν 16% υψηλότερη σε ηλικιωμένες γυναίκες σε σύγκριση με ηλικιωμένους άντρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας που έλαβαν 20 mg ΕΦ Pygixip, παρατηρήθηκε ταχεία κάθαρση της παρεκοξίμπης από το πλάσμα. Επειδή η νεφρική αποβολή της βαλντεκοξίμπης δεν είναι σημαντική για τη διάθεσή της, δεν βρέθηκε καμιά αλλαγή στην κάθαρση της βαλντεκοξίμπης, ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν προκάλεσε μειωμένο ρυθμό ή βαθμό μετατροπής της παρεκοξίμπης σε βαλντεκοξίμπη. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child- Pugh 7-9), η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνηθισμένης συνιστώμενης δόσης Pygixip και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 40 mg, δεδομένου ότι οι εκθέσεις της βαλντεκοξίμπης υπερδιπλασιάστηκαν (130%) στους ασθενείς αυτούς. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χρήση του Pygixip σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν δείχνουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε δόση παρεκοξίμπης ίση με τη 2πλάσια της ανώτατης έκθεσης στον άνθρωπο. Ωστόσο στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε σκύλους και αρουραίους, οι συστηματικές εκθέσεις στην βαλντεκοξίμπη (το δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης) ήταν περίπου το 0,8πλάσιο της συστηματικής έκθεσης σε ηλικιωμένα άτομα, με τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 80 mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις σχετίζονταν με επιδείνωση και επιβράδυνση επούλωσης των λοιμώξεων του δέρματος, μια επίδραση που πιθανώς σχετίζεται με την αναστολή της COX-2.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας παρατηρήθηκε απώλεια μετά την εμφύτευση, επαναρρόφηση και καθυστέρηση ανάκτησης βάρους του εμβρύου σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε μελέτες σε κουνέλια. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της παρεκοξίμπης στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων.

Οι επιδράσεις της παρεκοξίμπης δεν έχουν αξιολογηθεί σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή στην προ- και μετά-γεννητική περίοδο.

Η παρεκοξίμπη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε άπαξ δόση σε αρουραίους που θηλάζουν, εμφάνισε συγκεντρώσεις παρεκοξίμπης, βαλντεκοξίμπης και ενός δραστικού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμπης στο γάλα όμοιες με εκείνες στο πλάσμα της μητέρας.

Η πιθανότητα καρκινογένεσης της παρεκοξίμπης δεν έχει αξιολογηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο Φωσφορικό Δινάτριο
Ο-φωσφορικό Οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Το Pyrixip και τα οπιοειδή δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί στην ίδια σύριγγα.

Η χρησιμοποίηση ύδατος για ενέσιμα δεν συνιστάται, καθώς το διάλυμα που προκύπτει δεν είναι ισotonικό.

Το Pyrixip δεν πρέπει να ενίεται σε ΕΦ γραμμή παροχής άλλου φαρμακευτικού προϊόντος. Η ΕΦ γραμμή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Pyrixip με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας (βλ. παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

Ο χρόνος ζωής του μη ανασυσταθέντος προϊόντος είναι 24 μήνες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος κατά τη χρήση, το οποίο δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται, έχουν αποδειχθεί για χρονικό διάστημα έως 24 ωρών σε θερμοκρασία 25°C. Συνεπώς, οι 24 ώρες θα πρέπει να θεωρούνται ως η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της σπουδαιότητας του κινδύνου μικροβιολογικής λοίμωξης για ενέσιμα προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες. Αν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις αυτές, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 12 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Φιαλίδια Νατρίουχου Παρεκοξίμπης

Γυάλινο Φιαλίδιο με αποστειρωμένο, λυοφιλοποιημένο ελαστικό πώμα· σφραγισμένο με αποσπώμενο πώμα πάνω στο αλουμινένιο επισφράγισμα

Pyrixip κόνις για ενέσιμο με αραιωτικό για ενέσιμο

Παρέχεται σε συσκευασίες της 1, των 3 και 5 αποστειρωμένων φιαλιδίων μίας χρήσης, που περιέχουν 40mg παρεκοξίμπη (ως παρεκοξίμπη νατριούχο).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Ρυγixίρ πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση. Το Ρυγixίρ δεν περιέχει συντηρητικό. Για την παρασκευή του απαιτείται άσηπτη τεχνική.

Διαλύτες ανασύστασης

Αποδεκτοί διαλύτες για ανασύσταση του Ρυγixίρ είναι:

- ενέσιμο διάλυμα/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Ανασυστήστε το Ρυγixίρ 40 mg με 2 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Οι **μόνοι** άλλοι αποδεκτοί διαλύτες για ανασύσταση είναι:

- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Διαδικασία ανασύστασης

Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για την ανασύσταση της λυοφιλοποιημένης παρεκοξίμπης (ως παρεκοξίμπης).

Απομακρύνετε το γκρί, αποσπώμενο πώμα για να αποκαλύψετε το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου της παρεκοξίμπης 40 mg. Τραβήξτε με μια στείρα βελόνα και σύριγγα, 2 ml από έναν αποδεκτό διαλύτη και εισάγετε τη βελόνα μέσα στο κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης μεταφέροντας το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο των 40 mg.

Διαλύστε πλήρως την σκόνη, χρησιμοποιώντας μια απαλή, περιστροφική κίνηση και ελέγξτε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χρήση. Πρέπει να αναρροφηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου για μια άπαξ χορήγηση.

Μετά την ανασύσταση το υγρό θα πρέπει να είναι ένα διαυγές διάλυμα. Το Ρυγixίρ θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό, πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος ή είναι θολό ή αν παρατηρούνται σωματίδια. Το Ρυγixίρ θα πρέπει να χορηγείται εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.3), αλλιώς να απορρίπτεται.

Το ανασυσταθέν προϊόν είναι ισότονο.

Συμβατότητα διαλύματος ΕΦ γραμμής

Μετά την ανασύσταση με τους αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Ρυγixίρ μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%)

Μόνο για άπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be done nationally]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be done nationally]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[To be done nationally]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[To be done nationally]