

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COXIDEM 40 mg Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κόνις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης (ως 42,36 mg παρεκοξίμπης νατριούχου).

Μετά την ανασύσταση με 2 mL διαλύματος, η συγκέντρωση της παρεκοξίμπης είναι 20 mg/mL.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Κόνις: λευκή έως υπόλευκη κόνις.

Διαλύτης: διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

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 παρεκοξίμπη πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

Συγχορήγηση με οπιοειδή αναλγητικά

Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να συγχρηγηθούν 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 συνιστώμενης δόσης του COXIDEM 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 COXIDEM θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή και στο ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) και η μέγιστη 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 παρεκοξίμη 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 η αποτελεσματικότητα της παρεκοξίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, η παρεκοξίμη 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 σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του COXIDEM αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το COXIDEM 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 έγχυση άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του COXIDEM με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του COXIDEM 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 %),
ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

Ένεση σε μια ΕΦ γραμμή που παρέχει γλυκόζη 50 mg/mL (5 %) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate ή άλλα ΕΦ υγρά που **δεν** αναφέρονται παραπάνω, δεν συνιστώνται καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει καθίζηση στο διάλυμα.

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, σύνδρομο φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), 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 γαλουχία (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

Η παρεκοξίμπη έχει μελετηθεί σε οδοντιατρικές, ορθοπεδικές, γυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις (κυρίως υστερεκτομή) και σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε άλλα είδη χειρουργικών επεμβάσεων, όπως για παράδειγμα σε γαστρεντερικές ή ουρολογικές επεμβάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

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 παρεκοξίμπης, άλλων αναστολέων της COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεκοξίμπη 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 παρεκοξίμπη πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

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 παρεκοξίμπη.

Καρδιαγγειακό

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται μακροχρόνια. Το 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 παρεκοξίμπη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με παρεκοξίμπη, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη επιδείνωσης συγκεκριμένων σχετικών συμπτωμάτων των ασθενών αυτών. Η παρεκοξίμπη δεν έχει μελετηθεί σε επεμβάσεις καρδιαγγειακής επαναγγείωσης εκτός της περίπτωσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG). Μελέτες σε τύπους 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 συγχορήγηση του COXIDEM με βαρφαρίνη και με άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της παρεκοξίμπης με άλλα ΜΣΑΦ, εξαιρουμένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το COXIDEM 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 παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή στον έλεγχο της τομής για σημεία λοίμωξης σε εγχειρισμένους ασθενείς που λαμβάνουν COXIDEM.

Γαστρεντερικό

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) (διατηρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμπη. Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών κατά τη χορήγηση ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρεντερική αιμορραγία, ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Η κατηγορία των ΜΣΑΦ σχετίζεται επίσης με αυξημένες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα όταν

συγχορηγούνται με γλυκοκορτικοειδή, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, άλλα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα ή άλλα ΜΣΑΦ, καθώς και σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ. Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η παρεκοξίμη συγχορηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα 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 αποκλειστούν για την παρεκοξίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση άλλες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την έκθεση σε σελεκοξίμη και βαλντεκοξίμη, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο DRESS με την έκθεση σε παρεκοξίμη. 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 παρεκοξίμη 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 βαλντεκοξίμη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμης), 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 βαλντεκοξίμη και την παρεκοξίμη (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 παρεκοξίμης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση σημείων υπερευαισθησίας.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμης. 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 παρεκοξίμη. Συνεπώς, η παρεκοξίμη 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 παρεκοξίμης.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμη, 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 COXIDEM 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 COXIDEM σε ασθενείς με αφυδάτωση. Σε αυτή την περίπτωση,

συνιστάται πρώτα η ενυδάτωση των ασθενών και στη συνέχεια η έναρξη της θεραπείας με COXIDEM.

Υπέρταση

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η παρεκοξίμη 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 παρεκοξίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με παρεκοξίμη και κατά τη διάρκεια όλης της θεραπείας. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το COXIDEM 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. apixaban, dabigatran και rivaroxaban) (βλ. παράγραφο 4.5).

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 COXIDEM 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 παρεκοξίμης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Συγχορήγηση παρεκοξίμης 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. Το ενδεχόμενο αυτής της αλληλεπίδρασης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεκοξίμη 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 παρεκοξίμπη συγχορηγείται με οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της παρεκοξίμπης (ή του ενεργού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμπης)

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

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

Η έκθεση στο πλάσμα (AUC και C_{max}) της βαλντεκοξίμπης 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 βαλντεκοξίμπης μπορεί να αυξάνει όταν συγχορηγείται με ενζυματικούς επαγωγείς όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή δεξαμεθαζόνη.

Επίδραση της παρεκοξίμπης (ή του ενεργού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμπης) στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

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

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

Σε δύο μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν μια σταθερή εβδομαδιαία δόση μεθοτρεξάτης (5-20 mg/εβδομάδα, ως άπαξ δόση από του στόματος ή ενδομυϊκά), η βαλντεκοξίμπη 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 παρεκοξίμπη και η μεθοτρεξάτη συγχορηγούνται.

Η συγχορήγηση της βαλντεκοξίμπης 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 παρεκοξίμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο.

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

Ενέσιμα αναισθητικά

Η συγχορήγηση ΕΦ παρεκοξίμπης 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 συγχορήγηση με βαλντεκοξίμπη δεν εμφάνισε καμιά κλινικά σημαντική δράση στον ηπατικό ή εντερικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης.

Χορήγηση ΕΦ παρεκοξίμπης 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 παρεκοξίμπη είχε χορηγηθεί προεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκε καμιά ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμπη και τους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες, υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η παρεκοξίμπη 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 κύησης, μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία στο έμβρυο, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού ή ολιγοϋδράμνιο 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 COXIDEM αντενδείκνυται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της παρεκοξίμπης 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 παρεκοξίμπης, 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 COXIDEM δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο.

Θηλασμός

Η χορήγηση άπαξ δόσης παρεκοξίμπης σε θηλάζουσες γυναίκες μετά από καισαρική τομή είχε ως αποτέλεσμα τη μεταφορά μιας σχετικά μικρής ποσότητας παρεκοξίμπης και του δραστικού μεταβολίτη της, της βαλντεκοξίμπης, 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 COXIDEM δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η χρήση του COXIDEM, 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 COXIDEM.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της παρεκοξίμπης 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 παρεκοξίμπη 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 παρεκοξίμπη (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.

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως 1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Φαρυγγίτιδα, μετεξακτική φατνιακή οστεΐτιδα	Μη φυσιολογική ορώδης παροχέτευση από τη στερνική		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία μετεγχειρητική	Θρομβοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτοειδής αντίδραση	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία		

Ψυχιατρικές διαταραχές		Διέγερση, αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Υπαισθησία, ζάλη	Αγγειοεγκεφαλική		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές			Έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία		Κυκλοφορική κατέρρευση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση, υπόταση	Επιδεινωθείσα υπέρταση, ορθοστατική υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αναπνευστική ανεπάρκεια	Πνευμονική εμβολή		Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, τυμπανισμός	Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία, ήχοι από το γαστρεντερικό	Παγκρεατίτιδα, οισοφαγίτιδα, οίδημα στόματος (περιστοματικό οίδημα)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός υπεριδρωσία	Εκχύμωση, εξάνθημα, κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία	Αρθραλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών		Ολιγουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Οίδημα περιφερικό	Εξασθένιση, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος

Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση κρεατινίνης στο αίμα	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση SGOT, αύξηση SGPT, αύξηση του αζώτου ουρίας στο αίμα		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Επιπλοκή μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς		

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 COXIDEM: 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι αναφορές υπερδοσολογίας με παρεκοξίμπη έχουν συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ήδη αναφερθεί με τις συνιστώμενες δόσεις παρεκοξίμπης.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Η παρεκοξίμπη είναι προφάρμακο της βαλντεκοξίμπης. Η βαλντεκοξίμπη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2, όταν χορηγείται σε κλινικές δόσεις. 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 παράγεται επαγωγικά 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 σύγκλειση 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 αντιαμοπεταλιακή 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 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 παρεκοξίμπη έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μείζονες και ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις. Η αποτελεσματικότητα της παρεκοξίμπης 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 παρεκοξίμπης. Το μέγεθος της αναλγητικής δράσης της δόσης των 40 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο της κετορολόνης 60 mg ΕΜ ή κετορολόνης 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 παρεκοξίμπης πέραν των 3 ημερών

Οι περισσότερες δοκιμές είχαν σχεδιαστεί για τη χορήγηση δοσολογίας παρεκοξίμπης για έως και 3 ημέρες. Τα δεδομένα από 3 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, στις οποίες τα πρωτόκολλα επέτρεπαν τη θεραπεία με παρεκοξίμπη για >3 ημέρες, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν. Στην ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από 676 ασθενείς, 318 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 358 έλαβαν παρεκοξίμπη. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμπη, 317 ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμπη 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 παρεκοξίμπη και 4,2 (0,5) ημέρες για το εικονικό φάρμακο, ενώ το εύρος ήταν 4-7 ημέρες για την παρεκοξίμπη και 4-9 ημέρες για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που λάμβαναν παρεκοξίμπη 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 παρεκοξίμπη, με μία αρχική παρεντερική δόση των 40 mg ΕΦ, που ακολουθήθηκε από 20 mg, δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 72 ώρες, επιπλέον της λήψης συνήθους θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών που λαμβάνονταν συμπληρωματικά, κατ' επίκληση του ασθενούς. Η μείωση της χρήσης των οπιοειδών με θεραπεία με παρεκοξίμπη, 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 παρεκοξίμπης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οπιοειδή.

Γαστρεντερικές μελέτες

Σε βραχυρόνιες μελέτες (7 ημέρες), η συχνότητα εμφάνισης των ενδοσκοπικά παρατηρηθέντων γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ή διαβρώσεων σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα (≥ 65 ετών) άτομα, στα οποία χορηγήθηκε παρεκοξίμπη (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 παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης, 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 παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης.

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 παρεκοξίμης ΕΦ, κατόπιν 20 mg ανά 12 ώρες ΕΦ για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) (n = 544) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας· χορήγηση εικονικού φαρμάκου ενδοφλεβίως και στη συνέχεια βαλντεκοξίμης 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 παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης (2,0 %), συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (0,5 %). Η θεραπεία με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμη 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/βαλντεκοξίμη συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί δεν έλαβαν βαλντεκοξίμη. 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 παρεκοξίμης 40 mg ΕΦ, κατόπιν 20 mg ΕΦ ανά 12 ώρες για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμη 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 παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε αιμοπετάλια

Σε μια σειρά από μικρές μελέτες πολλαπλής δόσης σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα άτομα, παρεκοξίμη 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, παρεκοξίμη 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 παρεκοξίμης, 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 υδροξυλιωμένος 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 παρεκοξίμης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) της βαλντεκοξίμης είναι περίπου 8 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Το COXIDEM χορηγήθηκε σε 335 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65-96 ετών) σε μελέτες φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η φαινομενική από του στόματος κάθαρση της βαλντεκοξίμπης μειώθηκε, έχοντας ως αποτέλεσμα μια περίπου 40% αύξηση στην 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 παρεκοξίμπης, 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 παρεκοξίμπης 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 της παρεκοξίμπης 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 αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 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, επαναρρόφιση και καθυστέρηση ανάκτησης βάρους του εμβρύου σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε μελέτες σε κουνέλια. Η παρεκοξίμπη δεν προκάλεσε βλάβη 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

Κόνις

Άνυδρο φωσφορικό δινάτριο άλας

Φωσφορικό οξύ 0,1 M (για ρύθμιση pH)

Υδροξείδιο του νατρίου 0,1 N (για ρύθμιση pH)

Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

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

Η χρήση ενέσιμου διαλύματος Ringer-Lactate ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate για ανασύσταση θα προκαλέσει την καθίζηση της παρεκοξίμπης στο διάλυμα και επομένως **δεν συνιστάται**.

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

Το COXIDEM 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 COXIDEM με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας (βλ. παράγραφο 6.6).

Ένεση σε μία ΕΦ γραμμή που παρέχει γλυκόζη 50 mg/mL (5%) σε διάλυμα Ringer-Lactate ή άλλα ΕΦ υγρά που δεν αναφέρονται στην παράγραφο 6.6, δεν συνιστώνται καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει καθίζηση στο διάλυμα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση έχει αποδειχτεί για 12 ώρες στους $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ή στους -20°C και για 24 ώρες στους $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, εάν αραιωθεί σε 2 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %), γλυκόζης 50 mg/mL (5 %) και χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/mL (0,45 %) και γλυκόζης 50 mg/mL (5 %). Από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως, ενώ ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους $2-8^{\circ}\text{C}$, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις

Τύπου I άχρωμα γυάλινα φιαλίδια με 20 mm βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα αλουμινίου.

Διαλύτης

Φύσιγγες πολυπροπυλενίου με περιστρεφόμενο κάπακι που περιέχουν 2 mL διαλύτη.

Μεγέθη συσκευασίας

1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φύσιγγα διαλύτη.

3 φιαλίδια κόνεως και 3 φύσιγγες διαλύτη.

5 φιαλίδια κόνεως και 5 φύσιγγες διαλύτη.

10 φιαλίδια κόνεως και 10 φύσιγγες διαλύτη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το COXIDEM πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Διαλύτες ανασύστασης

Ανασυστήστε την κόνιν με τον διαλύτη, που περιλαμβάνεται στη συσκευασία (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 να διαλυτοποιήσετε την κόνιν.

Απομακρύνετε το 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 εισάγεται 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. Ο χρόνος ανασύστασης δεν υπερβαίνει τα 30 δευτερόλεπτα. 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 πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως σχεδόν άχρωμο διάλυμα. Το COXIDEM 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 COXIDEM 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 COXIDEM 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 %)
- ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

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

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα,

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αρ. Αδ. Κυκλ. στην Ελλάδα:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία έγκρισης στην Ελλάδα:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2021