

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dynastat 40 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб (като 42,36 mg парекоксиб натрий). Концентрацията на парекоксиб след реконституиране е 20 mg/ml. Всеки 2 ml от реконституирания прах съдържат 40 mg парекоксиб.

Помощно вещество с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза.

След реконституиране с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид Dynastat съдържа приблизително 0,44 mmol натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция).
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно лечение на постоперативна болка при възрастни.

Решението за предписване на селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2 инхибитор) трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 40 mg, прилагани интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.), последвани от 20 mg или 40 mg на всеки 6 до 12 часа според нуждата, но да не превишават 80 mg/ден.

Тъй като сърдечно-съдовият риск при селективни COX-2 инхибитори може да се увеличи с нарастване на дозата и продължителността на експозицията, трябва да се използва възможно най-ниската ефективна дневна доза за възможно най-кратък период от време. Клиничният опит с продължителност на лечението с Dynastat над три дни е ограничен (вж. точка 5.1).

Едновременно приложение с опиоидни аналгетици

Опиоидни аналгетици могат да се използват едновременно с парекоксиб, съгласно дозировката описана в абзаца по-горе. При всички клинични оценки парекоксиб е прилаган на фиксирани интервали от време, докато опиоидните аналгетици са прилагани при необходимост.

Старческа възраст

По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). Въпреки това при пациенти в старческа възраст с тегло по-малко от 50 kg лечението трябва да започне с половината от обичайната препоръчителна доза за Dynastat и максималната дневна доза да се редуцира до 40 mg (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма клиничен опит при пациенти с тежки чернодробни увреждания (≥ 10 по Child-Pugh), поради което неговата употребата е противопоказана при тези пациенти (вж. точки 4.3 и 5.2). По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леки чернодробни увреждания (5-6 по Child-Pugh). При пациенти с умерени чернодробни увреждания (7-9 по Child-Pugh) лечението трябва да се започва внимателно и да се използва половината от обичайната препоръчителна доза Dynastat, а максималната дневна доза трябва да се редуцира до 40 mg.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или пациенти, предразположени към задръжка на течности, парексисиб трябва да се започва с най-ниската препоръчителна доза (20 mg) и бъбречната им функция трябва стриктно да се проследява (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката показва, че не е необходимо коригиране на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане (креатинов клирънс 30-80 ml/min.).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на парексисиб при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни. Поради това парексисиб не се препоръчва при тези пациенти.

Начин на приложение

Интравенозно болус инжекцията може да бъде приложена бързо и директно във вената или чрез съществуваща i.v. система. Интрамускулно инжекцията трябва да бъде прилагана бавно и дълбоко в мускула. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

Когато Dynastat се комбинира в разтвор с други лекарствени продукти, може да настъпи преципитация и затова Dynastat не трябва да се смесва с никакво друго лекарство, както по време на реконституиране, така и по време на инжектиране. При тези пациенти, при които трябва да се използва същата i.v. система, за да се инжектира друг лекарствен продукт, системата трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор с доказана съвместимост.

След реконституиране със съвместими разтворители Dynastat може да бъде инжектиран **само** i.v. или i.m. или в i.v. системи, доставящи:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор
- глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор
- натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) и глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен/инфузионен разтвор или
- Рингер Лактат инжекционен разтвор

Инжектиране в i.v. система, доставяща глюкоза 50 mg/ml (5%) в Рингер Лактат инжекционен разтвор или други i.v. течности, неизброени по-горе, **не** е препоръчително, тъй като това може да причини преципитация от разтвора.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за предишна сериозна алергична лекарствена реакция от какъвто и да е тип, особено кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson, синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS), токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе или пациенти с известна свръхчувствителност към сулфонамиди (вж. точки 4.4 и 4.8).

Активна пептична язва или гастроинтестинално (ГИ) кървене.

Пациенти, които са имали бронхоспазъм, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други реакции от алергичен тип след приемане на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително COX-2 инхибитори.

Последните три месеца от бременността и по време на кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l или ≥ 10 по Child-Pugh).

Възпалително заболяване на червата.

Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

Лечение на постоперативна болка след операция за аорто-коронарен байпас (CABG) (вж. точки 4.8 и 5.1).

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Dynastat е проучен при стоматологични, ортопедични, гинекологични (основно хистеректомия) и операция за аорто-коронарен байпас. Има ограничен опит при други видове хирургична интервенция, например стомашно-чревни или урологични операции (вж. точка 5.1).

Начини на приложение, различни от интравенозно и интрамускулно приложение (напр. интраартикуларно, интратекално), не са проучени и не трябва да се използват.

Поради възможността за увеличаване на нежеланите реакции при по-високи дози парекоксиб, други COX-2 инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), пациенти, лекувани с парекоксиб, трябва да бъдат прегледани след увеличаване на дозата и при липса на повишена ефективност да бъдат обмислени други терапевтични възможности (вж. точка 4.2). Има ограничен клиничен опит при лечение с Dynastat над три дни (вж. точка 5.1).

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с парекоксиб, ако по време на лечението при пациентите се влоши някоя от функциите на органите и системите, описано по-долу.

Сърдечно-съдови събития

COX-2 инхибиторите се свързват с повишен риск от сърдечно-съдови и тромботични нежелани събития когато се приемат за продължителен период. Не са определени точния размер на риска, свързан с еднократна доза и точната продължителност на терапията, свързана с повишен риск.

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с парекоксиб само след внимателна преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с парекоксиб, ако има клинични доказателства за влошаване на състоянието от специфичния

клиничен статус при тези пациенти. Dynastat не е проучван при сърдечно-съдови процедури за реваascularизация, различни от аорто-коронарен байпас (coronary artery bypass graft procedures, CABG). Проучвания при други операции освен аорто-коронарен байпас са включвали само пациенти с физикален статус клас I-III по класификацията на Американското дружество по анестезиология (American Society of Anaesthesiology, ASA).

Ацетилсалицилова киселина и други НСПВС

COX-2 инхибитори не са заместители на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания поради липсата на антитромбоцитни ефекти. Ето защо, антитромбоцитното лечение не трябва да бъде прекратявано (вж. точка 5.1). Необходимо е внимание при съвместно прилагане на Dynastat с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на парекоксиб с други несъдържащи ацетилсалицилова киселина НСПВС.

Dynastat може да маскира треска и други симптоми на възпаление (вж. точка 5.1). Извън клинични проучвания с Dynastat и при употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарства са описани изолирани случаи на влошаване на инфекциите на меките тъкани (вж. точка 5.3). Необходимо е внимателно да се наблюдава мястото на разреза за признаци на инфекция при оперирани пациенти, които приемат Dynastat.

Стомашно-чревни реакции

Усложнения от страна на горния стомашно-чревен (ГИ) тракт (перфорации, язви или кървене [PUBs]), някои от които фатални, са наблюдавани при пациенти, лекувани с парекоксиб. Препоръчва се внимание при лечение на пациенти с висок риск от развитие на стомашно-чревно усложнение от НСПВС, пациенти в старческа възраст, пациенти с предшестваща анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва или стомашно-чревно кървене или пациенти, употребяващи едновременно ацетилсалицилова киселина. Класът НСПВС също така се свързва с увеличаване на ГИ усложнения, когато се прилага едновременно с глюкокортикоиди, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, други антитромботични лекарства, други НСПВС или при пациенти, приемащи алкохол. При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (даже и в ниски дози) и парекоксиб съществува допълнително повишение на риска от гастроинтестинални нежелани реакции (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, включително еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит и синдром на Stevens-Johnson (някои от които фатални) са съобщавани през постмаркетинговия период на наблюдение при пациенти, приемащи парекоксиб. В допълнение, съобщения за токсична епидермална некролиза с фатален изход са съобщавани през постмаркетинговия период на наблюдение при пациенти, приемащи валдекоксиб (активният метаболит на парекоксиб) и не могат да бъдат изключени за парекоксиб (вж. точка 4.8). Някои НСПВС и COX-2 селективни инхибитори се свързват с повишен риск от генерализирани булзни фиксирани лекарствени ерупции (generalized bullous fixed drug eruptions, GBFDE). Възможно е да се появи DRESS синдром при експозиция на парекоксиб, като се имат предвид други сериозни кожни реакции, съобщени при експозиция на целекоксиб и валдекоксиб. Пациентите вероятно са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението.

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки от лекарите за мониториране на всички сериозни кожни реакции при терапията, например допълнителни консултации на пациентите. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всяко неочаквано кожно състояние.

Парекоксиб трябва да бъде спрял при първа поява на кожен обрив, лигавични лезии или други прояви на свръхчувствителност. Известно е, че сериозни кожни реакции се срещат при НСПВС, включително COX-2 селективните инхибитори, както и при други лекарствени продукти. Все пак, честотата на съобщаване на сериозни кожни събития изглежда по-висока за валдекоксиб

(активният метаболит на парекоксиб), сравнено с други COX-2 селективни инхибитори. Пациенти с анамнеза за сулфонамидна алергия може да са с по-голям риск от поява на кожни реакции (вж. точка 4.3). Пациентите без анамнеза за алергия към сулфонамиди също може да са с повишен риск от сериозни кожни реакции.

Свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия период са съобщавани реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) към валдекоксиб и парекоксиб (вж. точка 4.8). Някои от тези реакции са се появили при пациенти с анамнеза за алергичен тип реакции към сулфонамиди (вж. точка 4.3). Парексоксиб трябва да бъде спрял при първи признаци на свръхчувствителност.

При постмаркетинговия опит с парексоксиб са съобщени случаи на тежка хипотония веднага след приложение на парексоксиб. Някои от тези случаи не са били съпроводени от други признаци на анафилаксия. Лекуващият лекар трябва да бъде подготвен за лечение на тежка хипотония.

Задръжане на течности, оток, бъбречни нарушения

Както и при други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират синтеза на простагландин, при някои пациенти приемащи парексоксиб са наблюдавани задръжане на течности и оток. Поради това парексоксиб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с компроментирана сърдечна функция, с предварително съществуващ оток или други състояния предразполагащи към или влошаващи се от задръжането на течности, включително при пациенти на лечение с диуретици или с риск от хиповолемия по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, трябва да се предприемат съответните мерки, включително прекратяване употребата на парексоксиб.

При постмаркетинговото наблюдение е съобщавана остра бъбречна недостатъчност при пациенти, приемащи парексоксиб (вж. точка 4.8). Необходимо е внимателно прилагане на Dynastat при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2) или хипертония или пациенти с нарушена сърдечна или чернодробна функция или други състояния, предразполагащи към задръжка на течности, тъй като инхибирането на простагландиновата синтеза може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности.

Трябва да се подхожда внимателно при започване на лечението с Dynastat при пациенти с обезводняване. В този случай преди започване на лечението с Dynastat е препоръчително първо да се рехидратира пациентът.

Хипертония

Както всички НСПВС, парексоксиб може да доведе до настъпването на нова хипертония или влошаването на съществуваща такава, което може да допринесе за повишената честота на сърдечно-съдови събития. Парексоксиб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хипертония. Кръвното налягане трябва да бъде редовно проследявано при започването на лечение с парексоксиб и по време на лечебния курс. Ако кръвното налягане се повиши значително, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Чернодробно увреждане

Dynastat трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено чернодробно увреждане (7-9 по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Употреба с перорални антикоагуланти

Едновременната употреба на НСПВС с перорални антикоагуланти повишава риска от кървене. Пероралните антикоагуланти включват варфарин/кумаринов тип и по-нови перорални антикоагуланти (напр. аписабан, дабигатран и ривароксабан) (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Антикоагулантното лечение трябва да бъде контролирано особено през първите няколко дни след започване на лечението с Dynastat при пациенти, които приемат варфарин или други антикоагуланти, тъй като при тези пациенти има повишен риск от кървене. Поради това пациенти, които получават перорални антикоагуланти, трябва да бъдат мониторирани отблизо за тяхното протромбиново време INR, и по-конкретно през първите няколко дни след започване на лечението с парексисиб или при промяна на дозата на парексисиб (вж. точка 4.4).

Dynastat няма ефект върху медираната от ацетилсалициловата киселина инхибиция на тромбоцитната агрегация или времето на кървене. Клиничните проучвания показват, че Dynastat може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина (≤ 325 mg). В подадените проучвания, както и с други НСПВС, при едновременна употреба на ниски дози ацетилсалицилова киселина е наблюдаван повишен риск от гастроинтестинални улцерации или други стомашно-чревни усложнения в сравнение с монотерапия с парексисиб (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на парексисиб и хепарин не повлиява фармакодинамиката на хепарин (активирано парциално тромбопластиново време), сравнено със самостоятелно приложен хепарин.

Инхибирането на простагландините от НСПВС, включително COX-2 инхибиторите, може да намали ефекта на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), антагонистите на ангиотензин II, бета-блокери и диуретиците. Това взаимодействие трябва да се има предвид при пациенти, приемащи парексисиб едновременно с АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, бета-блокери и диуретици.

При пациенти в старческа възраст, с обеман дефицит (в това число пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с нарушена бъбречна функция, едновременното прилагане на НСПВС, в това число селективни COX-2 инхибитори, с АСЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин II, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност. Тези ефекти обикновено са обратими.

Следователно едновременното прилагане на тези лекарства трябва да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, а нуждата от следене на бъбречната функция трябва да се преценява в началото на едновременното лечение и периодически след това.

При съвместното прилагане на НСПВС и циклоспорин или такролимус се предполага, че се увеличава нефротоксичният ефект на циклоспорин и такролимус, поради ефектите на НСПВС върху бъбречните простагландини. Бъбречната функция трябва да бъде контролирана при съвместно прилагане на парексисиб и някой от тези лекарствени продукти.

Dynastat може да бъде прилаган съвместно с опиоидни аналгетици. При клинични проучвания, дневната нужда от опиоиди е значително намалена, когато са прилагани едновременно с парексисиб.

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на парексисиб (или на активния му метаболит валдекоксиб)

Парексисиб се хидролизира бързо до активния метаболит валдекоксиб. При хора проучванията показват, че метаболизмът на валдекоксиб е основно медиран от изоензимите CYP3A4 и 2C9.

Плазмената експозиция (AUC и C_{max}) на валдекоксиб се повишава (съответно с 62% и 19%), когато се прилага съвместно с флуконазол (предимно CYP2C9 инхибитор), което показва, че дозата на парексисиб трябва да бъде намалена при пациентите на терапия с флуконазол.

Плазмената експозиция (AUC и C_{max}) на валдекоксиб се повишава (съответно с 38% и 24%), когато се прилага съвместно с кетоконазол (CYP3A4 инхибитор), въпреки това обикновено не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, които приемат кетоконазол.

Ефектът на ензимна индукция не е проучен. Метаболизмът на валдекоксиб може да се увеличи, когато се прилага с ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон.

Влияние на парекоксиб (или на активния му метаболит валдекоксиб) върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лечението с валдекоксиб (40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) води до трикратно увеличаване на плазмените концентрации на декстрометорфан (субстрат на CYP2D6).

Следователно трябва да се подхожда с внимание при съвместното приложение на Dynastat и лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и които имат тясна терапевтична граница (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол).

Плазмената експозиция на омепразол (субстрат на CYP2C19) 40 mg дневно се повишава до 46% след прилагането на валдекоксиб 40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, докато плазменото ниво на валдекоксиб не се променя. Тези резултати показват, че въпреки че валдекоксиб не се метаболизира от CYP2C19, той може да е инхибитор на този изоензим. Поради това трябва да се подхожда с внимание, когато Dynastat се прилага съвместно с лекарствени продукти, известни като субстрати на CYP2C19 (напр. фенитоин, диазепам или имипрамин).

В две проучвания за фармакокинетични взаимодействия при пациенти с ревматоиден артрит, приемащи ежеседмично стабилна доза метотрексат (5-20 mg/седмица под формата на единична доза перорално или интрамускулно), перорално приетият валдекоксиб (10 mg два пъти дневно или 40 mg два пъти дневно) е имал слаб или е нямал никакъв ефект върху плазмените концентрации на метотрексат в стационарно състояние. Въпреки това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на метотрексат едновременно с НСПВС, тъй като приемът на НСПВС може да повиши плазмените концентрации на метотрексат. Следва да се провежда подходящо наблюдение за токсичност, свързана с метотрексат, когато парекоксиб и метотрексат се прилагат съвместно.

Съвместното приложение на валдекоксиб и литий води до значително намаляване на серумния (25%) и бъбречния (30%) клирънс на литий при 34% по-висока серумна експозиция в сравнение с литий самостоятелно. Серумните концентрации на литий трябва да бъдат контролирани внимателно, когато се започва или променя терапията с парекоксиб при пациенти, приемащи литий.

Съвместното приложение на валдекоксиб и глибенкламид (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (експозицията), нито фармакодинамиката (нивото на кръвната захар и инсулин) на глибенкламид.

Инжекционни анестетици

Съвместното приложение на парекоксиб 40 mg i.v. и пропофол (субстрат на CYP2C9) или мидазолам (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (метаболизма и експозицията), нито фармакодинамиката (ЕЕГ ефекта, психомоторните тестове и излизането от упойка) на i.v. пропофол или i.v. мидазолам. Освен това съвместното прилагане с валдекоксиб не дава клинично значим ефект върху чернодробния или чревния CYP3A4-медиран метаболизъм на перорално приемания мидазолам. Приемането на парекоксиб 40 mg i.v. няма значим ефект върху фармакокинетиката както на i.v. фентанил, така и на i.v. алфентанил (субстрати на CYP3A4).

Инхалационни анестетици

Не са направени отделни проучвания за взаимодействие. В проучванията при хирургични интервенции, при които парексид е прилаган предоперативно, не са наблюдавани доказателства за фармакодинамични взаимодействия при пациенти, приемащи парексид и инхалационните анестетици азотен оксид и изофлуран (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на парексид при бременни жени или по време на раждане. Инхибирането на простагландиновия синтез обаче може неблагоприятно да повлияе бременността. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранните етапи на бременността. При животни приложението на инхибитори на простагландиновия синтез, включително парексид, демонстрира повишение на пре- и пост-имплантационната загуба на ембриона и ембриофетален леталитет (вж. точки 5.1 и 5.3). След 20-тата седмица на бременността употребата на Dynastat може да предизвика олигохидрамнион поради бъбречна дисфункция при плода. Това може да се прояви скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване на лечението. Освен това са получени съобщения за констрикция на дуктус артериозус след лечение през втория триместър, като повечето случаи отзвучават след спиране на лечението. Поради това Dynastat не следва да се използва по време на първия и втория триместър от бременността, освен в случай на категорична необходимост. Ако Dynastat се използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението – възможно най-кратка. Трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и констрикция на дуктус артериозус след експозиция на Dynastat в продължение на няколко дни след гестационна седмица 20. Dynastat трябва да се спре при установяване на олигохидрамнион или констрикция на дуктус артериозус.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез може да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременна констрикция/затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото, в края на бременността на:

- вероятно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се получи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на раждането.

Поради това Dynastat е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Приложението на единична доза парексид на кърмещи жени след цезарово сечение е довело до преминаване на относително малко количество парексид и неговия активен метаболит – валдекосид, в кърмата, което води до ниска относителна доза за кърмачето (приблизително 1% от изчислената за килограм тегло доза при майката). Dynastat не трябва да се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Употребата на Dynastat, както и на други лекарствени продукти, инхибиращи циклооксигеназата/простагландиновия синтез, не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят (вж. точки 4.3, 5.1 и 5.3).

Въз основа на механизма на действие, приложението на НСПВС може да забави или да попречи на спукването на овариалните фоликули, което се свързва с обратимо безплодие при някои жени. При жени, които имат проблеми със зачеването или които се изследват за безплодие, трябва да се обмисли прекратяването на НСПВС, включително Dynastat.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяване, виене на свят или сънливост след приемане на Dynastat, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция при употреба на Dynastat е гадене. Най-сериозните реакции възникват нечесто до рядко и включват сърдечно-съдови събития като миокарден инфаркт и тежка хипотония, както и реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, ангиоедем и тежки кожни реакции. След аорто-коронарен байпас пациентите, на които е приложен Dynastat имат повишен риск от нежелани реакции като: сърдечно-съдови/тромбоемболични събития (включително миокарден инфаркт, инсулт/ТИА, белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, вж. точки 4.3 и 5.1), дълбоки инфекции след хирургична интервенция и усложнения при зарастване на стерналната рана.

Табличен списък на нежеланите реакции

При пациенти, приемащи парекоксиб (N=5 402) в 28 плацебо контролирани клинични проучвания, са съобщавани следните нежелани реакции. Съобщенията от постмаркетинговия опит са описани „с неизвестна честота”, тъй като от наличните данни не може да бъде направена оценка. Във всяка група по честота нежеланите реакции са описани по MedDRA терминологията и са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Честота на нежеланите лекарствени реакции				
<i>Много чести (≥1/10)</i>	<i>Чести (≥1/100 до <1/10)</i>	<i>Нечести (≥1/1000 до <1/100)</i>	<i>Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)</i>	<i>С неизвестна честота</i>
Инфекции и инфестации				
	Фарингит, алвеоларен остейт (суха алвеола)	Патологична серозна секрция от стерналната рана, инфектиране на раната		
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Постоперативна анемия	Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система				
			Анафилактоидна реакция	
Нарушения в метаболизма и храненето				
	Хипокалиемия	Хипергликемия, анорексия		
Психични нарушения				
	Раздразнителност, безсъние			
Нарушения на нервната система				
	Хипоестезия, замаяност	Мозъчно-съдово нарушение		

Честота на нежеланите лекарствени реакции				
<u>Много чести</u> (≥1/10)	<u>Чести</u> (≥1/100 до <1/10)	<u>Нечести</u> (≥1/1000 до <1/100)	<u>Редки</u> (≥1/10 000 до <1/1 000)	<i>С неизвестна честота</i>
Нарушения на ухото и лабиринта				
		Болка в ухото		
Сърдечни нарушения				
		Миокарден инфаркт, брадикардия		Циркулаторен колапс, застойна сърдечна недостатъчност, тахикардия
Съдови нарушения				
	Хипертония, хипотония	Хипертония (усложнена), ортостатична хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
	Дихателна недостатъчност	Белодробен емболизъм		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения				
Гадене	Коремна болка, повръщане, запек, диспепсия, флатуленция	Гастродуоденални улцерации, гастроезофагеална рефлуксна болест, сухота в устата, необичайни гастроинтестинални звуци	Панкреатит, езофагит, едем на устните (периорален оток)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Сърбеж, хиперхидроза	Екхимози, обрив, уртикария		Синдром на Stevens- Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан				
	Болки в гърба	Артралгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
	Олигурия		Остра бъбречна недостатъчност	Бъбречна недостатъчност

Честота на нежеланите лекарствени реакции				
<u>Много чести</u> (≥1/10)	<u>Чести</u> (≥1/100 до <1/10)	<u>Нечести</u> (≥1/1000 до <1/100)	<u>Редки</u> (≥1/10 000 до <1/1 000)	<i>С неизвестна честота</i>
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Периферен оток	Астения, болка на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране		Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем
<i>Изследвания</i>				
	Повишен креатинин	Повишени креатинкиназа, лактатдехидрогеназа, SGOT, SGPT, урея в кръвта.		
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>				
		Следпроцедурно усложнение (кожно)		

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

По време на постмаркетинговото наблюдение е съобщена токсична епидермална некролиза във връзка с употребата на валдекоксиб и не може да бъде изключена за парекоксиб (вж. точка 4.4). В допълнение, докладвани са следните редки сериозни нежелани реакции при употреба на НСПВС и не могат да се изключат и за Dynastat: бронхоспазм и хепатит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщенията за предозиране с парекоксиб са свързани с нежелани реакции, които са описани и при употреба на препоръчителните дози парекоксиб.

В случаи на остро предозиране пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфични антидоти. Парекоксиб е предлекарство на валдекоксиб. Валдекоксиб не се отстранява чрез хемодиализа. Диурезата или алкализизирането на урината вероятно не са подходящи поради високото свързване на валдекоксиб с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични продукти, Коксиби, АТС код: M01AH04

Парекоксиб е лекарствен прекурсор на валдекоксиб. Валдекоксиб е селективен инхибитор на COX-2 в терапевтичния дозов интервал. Циклооксигеназа отговаря за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която се индуцира от про-възпалителни стимули и се определя като основна причина за синтеза на простагландините медиатори на болката, възпалението и фебрилитета COX-2 участва

също в овулацията, имплантирането на яйцеклетката и затварянето на дуктус артериозус, регулирането на бъбречната функция, както и във функциите на централната нервна система (индуциране на фебрилитет, усещането за болка и познавателните функции). Тя може също да играе роля при заздравяването на язвите. COX-2 е открита също в тъканта около стомашни язви при човек, но нейната връзка със заздравяването на язвите не е установена.

Разликата в тромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и COX-2 селективните инхибитори може да се окаже клинично значима при пациенти с риск от тромбемболични реакции. COX-2 селективните инхибитори намаляват формирането на системен (и следователно, вероятно и ендотелен) простаглицин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено.

Парекоксиб е използван при различни видове големи и малки хирургични интервенции. Ефикасността на Dynastat е установена при изследвания на болката при стоматологични, гинекологични (хистеректомия), ортопедични (ендопротезиране на колянна и бедрена става) хирургични интервенции и операция за поставяне на аорто-коронарен байпас. Първоначалният осезаем обезболяващ ефект се проявява след 7-13 минути, с клинично значима аналгезия, демонстрирана след 23-39 минути, и максимум на ефекта до 2 часа след прием на еднократна доза Dynastat от 40 mg i.v. или i.m. Силата на обезболяващия ефект на 40 mg доза е сравнима с тази на 60 mg кеторолак i.m. или 30 mg кеторолак i.v. След еднократна доза продължителността на аналгезията зависи от дозата и типа клинична болка и варира от 6 до повече от 12 часа.

Употреба на парекоксиб над 3 дни

Повечето проучвания имат дизайн с приложение на парекоксиб до 3 дни. Данните от 3 рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, при които съгласно протокола е разрешено лечение с парекоксиб за >3 дни, са обобщени и анализирани. При обобщения анализ на 676 пациенти, 318 получават плацебо и 358 – парекоксиб. От пациентите, лекувани с парекоксиб, 317 пациенти получават парекоксиб за период до 4 дни, 32 пациенти за период до 5 дни, докато само 8 пациенти са лекувани за период до 6 дни и 1 пациент за 7 или повече дни. От пациентите, лекувани с плацебо, 270 пациенти получават плацебо за период до 4 дни, 43 пациенти за период до 5 дни, докато само 3 пациенти са лекувани за период до 6 дни и 2 пациенти за 7 или повече дни. И двете групи имат сходни демографски характеристики. Средната (SD) продължителност на лечението е 4,1 (0,4) дни за парекоксиб и 4,2 (0,5) дни за плацебо, като диапазонът е 4 – 7 дни за парекоксиб и 4 – 9 дни за плацебо. Честотата на нежеланите събития при пациентите, получаващи парекоксиб за 4 – 7 дни (медиана на продължителността 4 дни), е ниска след ден 3 от лечението и е сходна с тази при плацебо.

Намаляване нуждата от употреба на опиоиди

При плацебо контролирано проучване при 1 050 пациенти в общохирургичната и ортопедична практика, Dynastat е прилаган в начална парентерална доза 40 mg i.v., последвана от 20 mg два пъти дневно за минимум 72 часа в допълнение към стандартните грижи, включително допълнително контролирана от пациента аналгезия с опиоиди. Намаляване употребата на опиоиди при комбинирано лечение с Dynastat, на 2-ия и 3-ия ден е било 7,2 mg и 2,8 mg (съответно 37% и 28%). Това намаляване на употребата на опиоиди е съпътствано от значимо намаление на съобщавания от пациентите дискомфорт, свързан със симптомите на опиоидното лечение. Показано е допълнително облекчаване на болката в сравнение със самостоятелното прилагане на опиоиди. Допълнителни проучвания при пациенти в други хирургични отделения са показали подобни резултати. Няма данни за по-малък общ брой нежелани събития свързани с употребата на парекоксиб сравнен с плацебо, когато е използван заедно с опиоиди.

Проучвания за ефектите върху стомашно-чревния тракт

В краткосрочни проучвания (7 дни) честотата на ендоскопски наблюдаваните гастродуоденални язви или ерозии при здрави млади и възрастни (≥ 65 години) пациенти, приели Dynastat, е 5-21%. Въпреки че е по-висока от тази при плацебо (5-12%), тя е статистически

значително по-ниска отколкото честотата, наблюдавана при нестероидни противовъзпалителни лекарства (66-90%).

Проучвания за безопасност в постоперативния период след аорто-коронарен байпас (CABG)

В допълнение към обичайното съобщаване на нежелани реакции предварително определени категории събития, оценявани от независима експертна комисия, са проучени в две плацебо-контролирани изпитвания за безопасност, при които пациенти са получавали парекоксиб в течение на поне 3 дни и след това са прехвърлени на перорален валдекоксиб за период общо от 10-14 дена. Всички пациенти са получили стандартната аналгезия по време на лечението. Пациентите са приемали ниски дози ацетилсалицилова киселина преди рандомизирането и през периода на двете GABG проучвания.

Първото GABG проучване оценява пациенти, лекувани с i.v. парекоксиб 40 mg два пъти дневно поне 3 дни, след което са лекувани с валдекоксиб 40 mg два пъти дневно (групата парекоксиб/валдекоксиб) (n=311) или плацебо/плацебо (n=151) в 14-дневно, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване. Девет предварително определени категории събития са оценени (сърдечно-съдови тромбоемболични събития, перикардит, новопоявила се или влошена на застойна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност/дисфункция, усложнения на язва на горния ГИ тракт, големи не-ГИ кръвоизливи, инфекции, неинфекциозни белодробни усложнения и смърт). Имаше значимо по-висока честота ($p<0,05$) на сърдечно-съдовите/тромбоемболични събития (миокарден инфаркт, исхемия, мозъчносъдов инцидент, дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм), установени в групата парекоксиб/валдекоксиб в сравнение с групата плацебо/плацебо за периода на интравенозно приложение (съответно 2,2% и 0,0%) и за целия период на проучването (съответно 4,8% и 1,3%). Усложненията, свързани с оперативната рана (включващи основно гръдна рана), са наблюдавани с по-висока честота при лечението с парекоксиб/валдекоксиб.

Второто GABG проучване оценява четири предварително определени категории събития (сърдечно-съдови/тромбоемболични събития; бъбречна дисфункция/бъбречна недостатъчност; язва/кървоизлив на горния ГИ тракт; усложнения, свързани с оперативната рана). Пациентите са рандомизирани в рамките на 24 часа след операцията за аорто-коронарен байпас на: парекоксиб начална доза от 40 mg i.v., последвани от 20 mg i.v. на 12 часа поне за 3 дни, последвани от валдекоксиб PO (20 mg на 12 часа) (n=544) за остатъка от 10-дневния период на лечение; плацебо i.v., последвано от валдекоксиб PO (n=544); или плацебо i.v., последвано от плацебо PO (n=548). Значимо по-висока честота ($p=0,033$) на събитията в сърдечно-съдовата/тромбоемболичната категория са установени в групата парекоксиб/валдекоксиб (2,0%) в сравнение с групата плацебо/плацебо (0,5%). Лечението с плацебо/валдекоксиб също беше свързано с по-висока честота на сърдечно-съдовите тромбоемболични събития спрямо лечението с плацебо, но тази разлика не достигна статистическа значимост. Три от шестте сърдечно-съдови тромбоемболични събития в групата плацебо/валдекоксиб са се появили през периода на лечение с плацебо; тези пациенти не са получили валдекоксиб. Предварително определените категории събития, които са се появили с най-висока честота и в трите групи, са включвали категорията на усложненията, свързани с оперативната рана, включително дълбока венозна тромбоза и събития, свързани със зарастването на гръдната рана.

Няма значими разлики между активното лечение и плацебото за която и да е от другите предварително определени категории събития (бъбречна дисфункция/недостатъчност; усложнения на язва на горния ГИ тракт; усложненията, свързани с оперативната рана).

Проучвания в общата хирургия

В голямо (n=1 050) основно проучване в ортопедията/общата хирургия пациенти са получавали начална доза от 40 mg парекоксиб i.v., след което 20 mg i.v. на всеки 12 часа за поне 3 дни, последвани от валдекоксиб PO (20 mg на всеки 12 часа) (n=525) за остатъка от 10-дневния период на лечение, или плацебо i.v., последвано от плацебо PO (n=525). Няма значими разлики в общия профил на безопасност, включващ четирите предварително определени категории

събития, описани по-горе за второто CABG проучване, при лечението с парекоксиб/валдекоксиб, сравнено с лечението с плацебо при тези постоперативни пациенти.

Проучвания за ефектите върху тромбоцитите

В серия от малки проучвания с многократно прилагане при здрави млади пациенти и пациенти в старческа възраст Dynastat 20 mg или 40 mg два пъти дневно няма ефект върху тромбоцитната агрегация или кръвенето, сравнено с плацебо. При млади пациенти 40 mg Dynastat два пъти дневно не е имал клинично значим ефект върху медираната от ацетилсалициловата киселина инхибиция на тромбоцитната функция (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

След i.v. или i.m. инжектиране, парекоксиб бързо се превръща във валдекоксиб, фармакологично активното вещество, чрез ензимна хидролиза в черния дроб.

Абсорбция

Плазмената експозиция на валдекоксиб след еднократна доза Dynastat, измерено като площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и като максимална концентрация (C_{max}), е приблизително линейна в границите на клиничните дози. AUC и C_{max} след приложение два пъти дневно са линейни за дози до 50 mg i.v. и 20 mg i.m. Плазмените концентрации на валдекоксиб в стационарно състояние се постигат за 4 дни при прилагане два пъти дневно.

След еднократни i.v. и i.m. дози от 20 mg парекоксиб C_{max} на валдекоксиб се достига съответно за около 30 минути и около 1 час. Експозицията на валдекоксиб е подобна по отношение на AUC и C_{max} след i.v. и след i.m. приложение. Експозицията на парекоксиб след i.v. и i.m. прилагане е подобна по отношение AUC. Средната C_{max} на парекоксиб след i.m. дозиране е по-ниска в сравнение с болусно i.v. дозиране, което се обяснява с по-бавната екстраваскуларна абсорбция след i.m. приложение. Това намаление не се счита за клинично значимо, тъй като C_{max} на валдекоксиб е сравнима при i.m. и i.v. приложение на парекоксиб.

Разпределение

Обемът на разпределение на валдекоксиб след неговото i.v. приложение е около 55 литра. Свързването с плазмените протеини е около 98% при концентрация, достигната с най-високата препоръчителна доза 80 mg/ден. Валдекоксиб, но не и парекоксиб е разпределен основно в еритроцитите.

Биотрансформация

Парекоксиб *in vivo* се преобразува бързо във валдекоксиб и пропионова киселина с плазмен полуразпад от около 22 минути. Елиминирането на валдекоксиб става чрез екстензивен чернодробен метаболизъм, включващ множество пътища, включително цитохром P450 (CYP) 3A4 и 2C9 изоензимите и глюкорониране (около 20%) на сулфонамидната част. Хидроксилираният метаболит на валдекоксиб (чрез CYP механизма), открит в човешката плазма, проявява COX-2 инхибиторна активност. Той представлява приблизително 10% от концентрацията на валдекоксиб; поради ниската си концентрация метаболитът не се очаква да предизвиква значителен клиничен ефект след приемане на терапевтични дози парекоксиб.

Елиминиране

Валдекоксиб се елиминира чрез чернодробния метаболизъм с по-малко от 5% непроменен валдекоксиб, открит в урината. В урината не се открива непроменен парекоксиб, а в изпражненията се откриват само следи. Около 70% от дозата се екскретира в урината като неактивни метаболити. Плазменият клирънс (CL_p) за валдекоксиб е около 6 l/ч. След i.v. или i.m. дозиране на парекоксиб елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на валдекоксиб е около 8 часа.

Старческа възраст

Dynastat е прилаган при 335 пациента в старческа възраст (65-96 години) при фармакокинетични и терапевтични проучвания. При здрави доброволци в старческа възраст

видимият перорален клирънс на валдекоксиб е намален, което води до приблизително 40% по-висока плазмена експозиция на валдекоксиб в сравнение със здрави млади доброволци. Когато се преизчисли спрямо телесната маса, плазмената експозиция при достигане на равновесни концентрации е 16% по-висока при доброволците в старческа възраст от женски пол в сравнение с доброволците в старческа възраст от мъжки пол (вж. точка 4.2).

Бъбречни увреждания

Парекоксиб се изчиства бързо от плазмата след i.v. приложение на 20 mg Dynastat при пациенти с различна степен на бъбречни увреждания. Тъй като бъбречното елиминиране на валдекоксиб не е от значение за неговото движение, не са наблюдавани промени в клирънса на валдекоксиб дори при пациенти с тежки бъбречни увреждания или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробни увреждания

Средни по степен чернодробни увреждания не водят до намаляване на скоростта или степента на превръщане на парекоксиб във валдекоксиб. При пациенти с умерени чернодробни нарушения (7-9 по Child-Pugh), лечението следва да започне с половината от обичайната препоръчителна доза Dynastat и максималната дневна доза трябва да бъде редуцира до 40 mg, тъй като експозицията на валдекоксиб се увеличава повече от два пъти (130%) при тези пациенти. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не са изследвани и поради това употребата на Dynastat при пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане при експозиция на парекоксиб 2 пъти по-висока от максималната експозиция при човек. Въпреки това при проучвания с кучета и плъхове върху токсичността при многократен прием е установено, че системната експозиция на валдекоксиб (активния метаболит на парекоксиб) е била приблизително 0,8 пъти по-голяма от системната експозиция при хора в старческа възраст при максимална препоръчителна терапевтична доза от 80 mg дневно. По-високи дози се свързват с влошаване и забавено зарастване на кожните инфекции, ефект вероятно свързан с инхибирането на COX-2.

При тестове за репродуктивна токсичност случаите на загуба на плода, резорбция и забавяне растежа на плода се появяват при дози, които не предизвикват токсичност при майката при изследванията със зайци. Не е наблюдаван ефект на парекоксиб върху мъжката или женската плодовитост при плъхове.

Ефектите на парекоксиб при напреднала бременност или в пред- и постнаталния период не са оценени.

Парекоксиб, приложен интравенозно на кърмещи плъхове като еднократна доза, показва концентрации в млякото на парекоксиб, валдекоксиб и на активния метаболит на валдекоксиб, подобни на тези в майчината плазма.

Канцерогенният потенциал на парекоксиб не е оценен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев хидрогенфосфат

Фосфорна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт **не** трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Dynastat и опиоидни лекарства не трябва да се прилагат заедно в една и съща спринцовка.

Използването на Рингер Лактат разтвор за инжекции или глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат за реконституиране ще предизвика преципитацията на парексиксид и следователно **не** се препоръчва.

Използването на вода за инжекции **не** се препоръчва, тъй като полученият разтвор не е изотоничен.

След реконституиране

Dynastat не трябва да се инжектира в i.v. система, доставяща друг лекарствен продукт. Интравенозната система трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор, за който е известно, че е съвместим (вж. точка 6.6).

Инжектирането на реконституирания продукт в i.v. система, доставяща разтвор за инжектиране на глюкоза 50 mg/ml (5%) в Рингер Лактат или други i.v. течности, които не са споменати в точка 6.6 **не** се препоръчва, тъй като това може да предизвика преципитиране на разтвора.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на нереконституирания продукт е 3 години

Химичната и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор, който не трябва да се поставя в хладилник или да се замразява, е доказана за 24 часа при 25°C. Така 24 часа се счита за максимален срок на годност на реконституирания продукт. Въпреки това, поради важността на риска от микробни инфекции за инжекционните продукти, реконституираният продукт трябва да бъде използван незабавно, освен ако реконституирането не се е извършило в контролирани и валидирани асептични условия. Ако не са изпълнени тези изисквания, времето и условията за съхранение след реконституирането до момента на употреба са отговорност на лицето, което го използва и не би трябвало да бъдат повече от 12 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло тип I (5 ml) с бутил-каучукова запушалка, запечатани с алуминиева обкатка с лилаво полипропиленово отчупващо се капаче.

Dynastat се предлага в опаковка, съдържаща 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Dynastat трябва да се реконституира преди употреба. Dynastat не съдържа консервант. Изисква се асептична техника за неговото приготвяне.

Разтворители за реконституиране

Одобрени разтворители за реконституиране на Dynastat са:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инфузия
- 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза инжекционен/инфузионен разтвор.

Процес на реконституиране

Използвайте асептични техники за реконституиране на лиофилизирания парекоксиб (като парекоксиб). Отстранете лилавото отчупващо се капаче, за да откриете централната част на гумената запушалка на флакона с 40 mg парекоксиб. Изтеглете със стерилна игла и спринцовка 2 ml от подходящия разтворител и вкарайте иглата през централната част на гумената запушалка, като прехвърлите разтворителя във флакона с 40 mg парекоксиб. Разтворете праха напълно с леки въртеливи движения и проверете реконституирания продукт преди употреба. Цялото съдържание на флакона трябва да бъде изтеглено за едно прилагане.

След реконституиране течността трябва да бъде бистра. Dynastat трябва да бъде визуално проверен за частици или промяна на цвета преди употреба. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или мътен, или се виждат неразтворени частици. Dynastat трябва да бъде приложен в рамките на 24 часа от реконституирането (вж. точка 6.3) или да бъде изхвърлен.

Реконституираният продукт е изотоничен.

Съвместими разтвори за i.v. вливане

След реконституирането с подходящия разтворител Dynastat може **единствено** да бъде инжектиран i.v. или i.m. или в i.v. система, доставяща:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инфузия
- 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза инжекционен/инфузионен разтвор
или
- инжекционен разтвор Рингер Лактат.

За еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2002 г.

Дата на последно подновяване: 24 януари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dynastat 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб (като 42,36 mg парекоксиб натрий). Концентрацията на парекоксиб след реконституиране е 20 mg/ml. Всеки 2 ml от реконституирания прах съдържат 40 mg парекоксиб.

Помощно вещество с известно действие: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза.

След реконституиране с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид Dynastat съдържа приблизително 0,44 mmol натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция).
Бял до почти бял прах.

Разтворител: бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно лечение на постоперативна болка при възрастни.

Решението за предписване на селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2 инхибитор) трябва да се основава на оценка на цялостния риск при отделния пациент (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 40 mg, прилагани интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.), последвани от 20 mg или 40 mg на всеки 6 до 12 часа според нуждата, но да не превишават 80 mg/ден.

Тъй като сърдечно-съдовият риск при селективни COX-2 инхибитори може да се увеличи с нарастване на дозата и продължителността на експозицията, трябва да се използва възможно най-ниската ефективна дневна доза за възможно най-кратък период от време. Клиничният опит с продължителност на лечението с Dynastat над три дни е ограничен (вж. точка 5.1).

Едновременна употреба с опиоидни аналгетици

Опиоидни аналгетици могат да се използват едновременно с парекоксиб, съгласно дозировката описана в абзаца по-горе. При всички клинични оценки парекоксиб е прилаган на фиксирани интервали от време, докато опиоидните аналгетици са прилагани при необходимост.

Старческа възраст

По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). Въпреки това при пациенти в старческа възраст с тегло по-малко от 50 kg лечението трябва да започне с половината от обичайната препоръчителна доза за Dynastat и максималната дневна доза да се редуцира до 40 mg (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма клиничен опит при пациенти с тежки чернодробни увреждания (≥ 10 по Child-Pugh), поради което неговата употребата е противопоказана при тези пациенти (вж. точки 4.3 и 5.2). По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леки чернодробни увреждания (5-6 по Child-Pugh). При пациенти с умерени чернодробни увреждания (7-9 по Child-Pugh) лечението трябва да се започва внимателно и да се използва половината от обичайната препоръчителна доза Dynastat, а максималната дневна доза трябва да се редуцира до 40 mg.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или пациенти, предразположени към задръжка на течности, парексисиб трябва да се започва с най-ниската препоръчителна доза (20 mg) и бъбречната им функция трябва стриктно да се проследява (вж. точки 4.4 и 5.2). Фармакокинетиката показва, че не е необходимо коригиране на дозата при леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-80 ml/min.).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на парексисиб при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни. Поради това парексисиб не се препоръчва при тези пациенти.

Начин на приложение

Интравенозно болус инжекцията може да бъде приложена бързо и директно във вената или чрез съществуваща i.v. система. Интрамускулно инжекцията трябва да бъде прилагана бавно и дълбоко в мускула. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

Когато Dynastat се комбинира в разтвор с други лекарствени продукти може да настъпи преципитация и затова Dynastat не трябва да се смесва с никакво друго лекарство, както по време на реконституиране, така и по време на инжектиране. При тези пациенти, при които трябва да се използва същата i.v. система, за да се инжектира друг лекарствен продукт, системата трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор с доказана съвместимост.

След реконституиране със съвместими разтворители Dynastat може да бъде инжектиран **само** i.v. или i.m. или в i.v. системи, доставящи:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор
- глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор
- натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) и глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен/инфузионен разтвор или
- Рингер Лактат инжекционен разтвор

Инжектиране в i.v. система, доставяща глюкоза 50 mg/ml (5%) в Рингер Лактат инжекционен разтвор или други i.v. течности, неизброени по-горе, **не** е препоръчително, тъй като това може да причини преципитация от разтвора.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за предишна сериозна алергична лекарствена реакция от какъвто и да е тип, особено кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson, синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS), токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе или пациенти с известна свръхчувствителност към сулфонамиди (вж. точки 4.4 и 4.8).

Активна пептична язва или гастроинтестинално (ГИ) кървене.

Пациенти, които са имали бронхоспазм, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или други реакции от алергичен тип след приемане на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително COX-2 инхибитори.

Последните три месеца от бременността и по време на кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тежко чернодробно увреждане (серумен албумин <25 g/l или ≥ 10 по Child-Pugh).

Възпалително заболяване на червата.

Застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV).

Лечение на постоперативна болка след операция за аорто-коронарен байпас (CABG) (вж. точки 4.8 и 5.1).

Установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Dynastat е проучен при стоматологични, ортопедични, гинекологични (основно хистеректомия) и операция за аорто-коронарен байпас. Има ограничен опит при други видове хирургична интервенция, например стомашно-чревни или урологични операции (вж. точка 5.1).

Начини на приложение, различни от интравенозно и интрамускулно приложение (напр. интраартикуларно, интратекално), не са проучени и не трябва да се използват.

Поради възможността за увеличаване на нежеланите реакции при по-високи дози парекоксиб, други COX-2 инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), пациенти, лекувани с парекоксиб, трябва да бъдат прегледани след увеличаване на дозата и при липса на повишена ефективност да бъдат обмислени други терапевтични възможности (вж. точка 4.2). Има ограничен клиничен опит при лечение с Dynastat над три дни (вж. точка 5.1).

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с парекоксиб, ако по време на лечението при пациентите се влоши някоя от функциите на органите и системите, описано по-долу.

Сърдечно-съдови събития

COX-2 инхибиторите се свързват с повишен риск от сърдечно-съдови и тромботични нежелани събития когато се приемат за продължителен период. Не са определени точния размер на риска, свързан с еднократна доза и точната продължителност на терапията, свързана с повишен риск.

Пациенти със значими рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с парекоксиб само след внимателна преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки и да се обмисли прекратяване на лечението с парекоксиб, ако има клинични доказателства за влошаване на състоянието от специфичния

клиничен статус при тези пациенти. Dynastat не е проучван при сърдечно-съдови процедури за реваascularизация, различни от аорто-коронарен байпас (coronary artery bypass graft procedures, CABG). Проучвания при други операции освен аорто-коронарен байпас са включвали само пациенти с физикален статус клас I-III по класификацията на Американското дружество по анестезиология (American Society of Anaesthesiology, ASA).

Ацетилсалицилова киселина и други НСПВС

COX-2 инхибитори не са заместители на ацетилсалициловата киселина за профилактика на сърдечно-съдови тромбоемболични заболявания поради липсата на антитромбоцитни ефекти. Ето защо, антитромбоцитното лечение не трябва да бъде прекратявано (вж. точка 5.1). Необходимо е внимание при съвместно прилагане на Dynastat с варфарин и други перорални антикоагуланти (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на парекоксиб с други несъдържащи ацетилсалицилова киселина НСПВС.

Dynastat може да маскира треска и други симптоми на възпаление (вж. точка 5.1). Извън клинични проучвания с Dynastat и при употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарства са описани изолирани случаи на влошаване на инфекциите на меките тъкани (вж. точка 5.3). Необходимо е внимателно да се наблюдава мястото на разреза за признаци на инфекция при оперирани пациенти, които приемат Dynastat.

Стомашно-чревни реакции

Усложнения от страна на горния стомашно-чревен (ГИ) тракт (перфорации, язви или кървене [PUBs]), някои от които фатални, са наблюдавани при пациенти, лекувани с парекоксиб. Препоръчва се внимание при лечение на пациенти с висок риск от развитие на стомашно-чревно усложнение от НСПВС, пациенти в старческа възраст, пациенти с предшестваща анамнеза за стомашно-чревно заболяване като язва или стомашно-чревно кървене или пациенти, употребяващи едновременно ацетилсалицилова киселина. Класът НСПВС също така се свързва с увеличаване на ГИ усложнения, когато се прилага едновременно с глюкокортикоиди, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, други антитромботични лекарства, други НСПВС или при пациенти, приемащи алкохол. При едновременно лечение с ацетилсалицилова киселина (даже и в ниски дози) и парекоксиб съществува допълнително повишение на риска от гастроинтестинални нежелани реакции (гастроинтестинални улцерации или други гастроинтестинални усложнения).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, включително еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит и синдром на Stevens-Johnson (някои от които фатални) са съобщавани през постмаркетинговия период на наблюдение при пациенти, приемащи парекоксиб. В допълнение, фатални съобщения за токсична епидермална некролиза са съобщавани през постмаркетинговия период на наблюдение при пациенти, приемащи валдекоксиб (активният метаболит на парекоксиб) и не могат да бъдат изключени за парекоксиб (вж. точка 4.8). Някои НСПВС и COX-2 селективни инхибитори се свързват с повишен риск от генерализирани булозни фиксирани лекарствени ерупции (generalized bullous fixed drug eruptions, GBFDE). Възможно е да се появи DRESS синдром при експозиция на парекоксиб, като се имат предвид други сериозни кожни реакции, съобщени при експозиция на целекоксиб и валдекоксиб. Пациентите вероятно са с най-висок риск от такива реакции в началото на лечението; появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава през първия месец от лечението.

Трябва да бъдат предприети подходящи мерки от лекарите за мониториране на всички сериозни кожни реакции при терапията, например допълнителни консултации на пациентите. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на своя лекар всяко неочаквано кожно състояние.

Парекоксиб трябва да бъде спрял при първа поява на кожен обрив, лигавични лезии или други прояви на свръхчувствителност. Известно е, че сериозни кожни реакции се срещат при НСПВС, включително COX-2 селективните инхибитори, както и при други лекарствени продукти. Все пак, честотата на съобщаване на сериозни кожни събития изглежда по-висока за валдекоксиб

(активният метаболит на парекоксиб), сравнено с други COX-2 селективни инхибитори. Пациенти с анамнеза за сулфонамидна алергия може да са с по-голям риск от поява на кожни реакции (вж. точка 4.3). Пациентите без анамнеза за алергия към сулфонамиди също може да са с повишен риск от сериозни кожни реакции.

Свръхчувствителност

По време на постмаркетинговия период са съобщавани реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) към валдекоксиб и парекоксиб (вж. точка 4.8). Някои от тези реакции са се появили при пациенти с анамнеза за алергичен тип реакции към сулфонамиди (вж. точка 4.3). Парексоксиб трябва да бъде спряен при първи признаци на свръхчувствителност.

При постмаркетинговия опит с парексоксиб са съобщени случаи на тежка хипотония веднага след приложение на парексоксиб. Някои от тези случаи не са били съпроводени от други признаци на анафилаксия. Лекуващият лекар трябва да бъде подготвен за лечение на тежка хипотония.

Задръжане на течности, оток, бъбречни нарушения

Както и при други лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират синтеза на простагландин, при някои пациенти приемащи парексоксиб са наблюдавани задръжане на течности и оток. Поради това парексоксиб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с компроментирана сърдечна функция, с предварително съществуващ оток или други състояния предразполагащи към или влошаващи се от задръжането на течности, включително при пациенти на лечение с диуретици или с риск от хиповолемия по други причини. Ако има клинични данни за влошаване на състоянието на тези пациенти, трябва да се предприемат съответните мерки, включително прекратяване употребата на парексоксиб.

При постмаркетинговото наблюдение е съобщавана остра бъбречна недостатъчност при пациенти, приемащи парексоксиб (вж. точка 4.8). Необходимо е внимателно прилагане на Dynastat при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2) или хипертония или пациенти с нарушена сърдечна или чернодробна функция или други състояния, предразполагащи към задръжка на течности, тъй като инхибирането на простагландиновата синтеза може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности.

Трябва да се подхожда внимателно при започване на лечението с Dynastat при пациенти с обезводняване. В този случай преди започване на лечението с Dynastat е препоръчително първо да се рехидратира пациентът.

Хипертония

Както всички НСПВС, парексоксиб може да доведе до настъпването на нова хипертония или влошаването на съществуваща такава, което може да допринесе за повишената честота на сърдечно-съдови събития. Парексоксиб, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хипертония. Кръвното налягане трябва да бъде редовно проследявано при започването на лечение с парексоксиб и по време на лечебния курс. Ако кръвното налягане се повиши значително, трябва да се обмисли алтернативно лечение.

Чернодробно увреждане

Dynastat трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено чернодробно увреждане (7-9 по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Употреба с перорални антикоагуланти

Едновременната употреба на НСПВС с перорални антикоагуланти повишава риска от кървене. Пероралните антикоагуланти включват варфарин/кумаринов тип и по-нови перорални антикоагуланти (напр. аписабан, дабигатран и ривароксабан) (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Антикоагулантното лечение трябва да бъде контролирано особено през първите няколко дни след започване на лечението с Dynastat при пациенти, които приемат варфарин или други антикоагуланти, тъй като при тези пациенти има повишен риск от кървене. Поради това пациенти, които получават перорални антикоагуланти, трябва да бъдат мониторирани отблизо за тяхното протромбиново време INR, и по-конкретно през първите няколко дни след започване на лечението с парексисиб или при промяна на дозата на парексисиб (вж. точка 4.4).

Dynastat няма ефект върху медираната от ацетилсалициловата киселина инхибиция на тромбоцитната агрегация или времето на кървене. Клиничните проучвания показват, че Dynastat може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина (≤ 325 mg). В подадените проучвания, както и с други НСПВС, при едновременна употреба на ниски дози ацетилсалицилова киселина е наблюдаван повишен риск от гастроинтестинални улцерации или други стомашно-чревни усложнения в сравнение с монотерапия с парексисиб (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на парексисиб и хепарин не повлиява фармакодинамиката на хепарин (активирано парциално тромбопластиново време), сравнено със самостоятелно приложен хепарин.

Инхибирането на простагландините от НСПВС, включително COX-2 инхибиторите, може да намали ефекта на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), антагонистите на ангиотензин II, бета-блокери и диуретиците. Това взаимодействие трябва да се има предвид при пациенти, приемащи парексисиб едновременно с АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, бета-блокери и диуретици.

При пациенти в старческа възраст, с обемен дефицит (в това число пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с нарушена бъбречна функция, едновременното прилагане на НСПВС, в това число селективни COX-2 инхибитори, с АСЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин II, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност. Тези ефекти обикновено са обратими.

Следователно едновременното прилагане на тези лекарства трябва да се извършва с повишено внимание. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, а нуждата от следене на бъбречната функция трябва да се прецени в началото на едновременното лечение и периодически след това.

При съвместното прилагане на НСПВС и циклоспорин или такролимус се предполага, че се увеличава нефротоксичният ефект на циклоспорин и такролимус, поради ефектите на НСПВС върху бъбречните простагландини. Бъбречната функция трябва да бъде контролирана при съвместно прилагане на парексисиб и някой от тези лекарствени продукти.

Dynastat може да бъде прилаган съвместно с опиоидни аналгетици. При клинични проучвания, дневната нужда от опиоиди е значително намалена, когато са прилагани едновременно с парексисиб.

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на парексисиб (или на активния му метаболит валдекоксиб)

Парексисиб се хидролизира бързо до активния метаболит валдекоксиб. При хора проучванията показват, че метаболизмът на валдекоксиб е основно медиран от изоензимите CYP3A4 и 2C9.

Плазмената експозиция (AUC и C_{max}) на валдекоксиб се повишава (съответно с 62% и 19%), когато се прилага съвместно с флуконазол (предимно CYP2C9 инхибитор), което показва, че дозата на парексисиб трябва да бъде намалена при пациентите на терапия с флуконазол.

Плазмената експозиция (AUC и C_{max}) на валдекоксиб се повишава (съответно с 38% и 24%), когато се прилага съвместно с кетоконазол (CYP3A4 инхибитор), въпреки това обикновено не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, които приемат кетоконазол.

Ефектът на ензимна индукция не е проучен. Метаболизмът на валдекоксиб може да се увеличи, когато се прилага с ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон.

Влияние на парекоксиб (или на активния му метаболит валдекоксиб) върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лечението с валдекоксиб (40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) води до трикратно увеличаване на плазмените концентрации на декстрометорфан (субстрат на CYP2D6). Следователно трябва да се подхожда с внимание при съвместното приложение на Dynastat и лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и които имат тясна терапевтична граница (напр. флекаинид, пропafenон, метопролол).

Плазмената експозиция на омепразол (субстрат на CYP2C19) 40 mg дневно се повишава до 46% след прилагането на валдекоксиб 40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, докато плазменото ниво на валдекоксиб не се променя. Тези резултати показват, че въпреки че валдекоксиб не се метаболизира от CYP2C19, той може да е инхибитор на този изоензим. Поради това трябва да се подхожда с внимание, когато Dynastat се прилага съвместно с лекарствени продукти, известни като субстрати на CYP2C19 (напр. фенитоин, диазепам или имипрамин).

В две проучвания за фармакокинетични взаимодействия при пациенти с ревматоиден артрит, приемащи ежеседмично стабилна доза метотрексат (5-20 mg/седмица под формата на единична доза перорално или интрамускулно), перорално приетият валдекоксиб (10 mg два пъти дневно или 40 mg два пъти дневно) е имал слаб или е нямал никакъв ефект върху плазмените концентрации на метотрексат в стационарно състояние. Въпреки това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на метотрексат едновременно с НСПВС, тъй като приемът на НСПВС може да повиши плазмените концентрации на метотрексат. Следва да се провежда подходящо наблюдение за токсичност, свързана с метотрексат, когато парекоксиб и метотрексат се прилагат съвместно.

Съвместното приложение на валдекоксиб и литий води до значително намаляване на серумния (25%) и бъбречния (30%) клирънс на литий при 34% по-висока серумна експозиция в сравнение с литий самостоятелно. Серумните концентрации на литий трябва да бъдат контролирани внимателно, когато се започва или променя терапията с парекоксиб при пациенти, приемащи литий.

Съвместното приложение на валдекоксиб и глибенкламид (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (експозицията), нито фармакодинамиката (нивото на кръвната захар и инсулин) на глибенкламид.

Инжекционни анестетици

Съвместното приложение на парекоксиб 40 mg i.v. и пропофол (субстрат на CYP2C9) или мидазолам (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (метаболизма и експозицията), нито фармакодинамиката (ЕЕГ ефекта, психомоторните тестове и излизането от упойка) на i.v. пропофол или i.v. мидазолам. Освен това съвместното прилагане с валдекоксиб не дава клинично значим ефект върху чернодробния или чревния CYP3A4-медиран метаболизъм на перорално приемания мидазолам. Приемането на парекоксиб 40 mg i.v. няма значим ефект върху фармакокинетиката както на i.v. фентанил, така и на i.v. алфентанил (субстрати на CYP3A4).

Инхалационни анестетици

Не са направени отделни проучвания за взаимодействие. В проучванията при хирургични интервенции, при които парексид е прилаган предоперативно, не са наблюдавани доказателства за фармакодинамични взаимодействия при пациенти, приемащи парексид и инхалационните анестетици азотен оксид и изофлуран (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за използването на парексид при бременни жени или по време на раждане. Инхибирането на простагландиновия синтез обаче може неблагоприятно да повлияе бременността. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранните етапи на бременността. При животни приложението на инхибитори на простагландиновия синтез, включително парексид, демонстрира повишение на пре- и пост-имплантационната загуба на ембриона и ембриофетален леталитет (вж. точки 5.1 и 5.3). След 20-тата седмица на бременността употребата на Dynastat може да предизвика олигохидрамнион поради бъбречна дисфункция при плода. Това може да се прояви скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване на лечението. Освен това са получени съобщения за констрикция на дуктус артериозус след лечение през втория триместър, като повечето случаи отзвучават след спиране на лечението. Поради това Dynastat не следва да се използва по време на първия и втория триместър от бременността, освен в случай на категорична необходимост. Ако Dynastat се използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението – възможно най-кратка. Трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и констрикция на дуктус артериозус след експозиция на Dynastat в продължение на няколко дни след гестационна седмица 20. Dynastat трябва да се спре при установяване на олигохидрамнион или констрикция на дуктус артериозус.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез може да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременна констрикция/затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото в края на бременността на:

- вероятно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се получи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на раждането.

Поради това Dynastat е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Приложението на единична доза парексид на кърмещи жени след цезарово сечение е довело до преминаване на относително малко количество парексид и неговия активен метаболит – валдекосид, в кърмата, което води до ниска относителна доза за кърмачето (приблизително 1% от изчислената за килограм тегло доза при майката) . Dynastat не трябва да се приема от жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Употребата на Dynastat, както и на други лекарствени продукти, инхибиращи циклооксигеназата/простагландиновия синтез, не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят (вж. точки 4.3, 5.1 и 5.3).

Въз основа на механизма на действие, приложението на НСПВС може да забави или да попречи на спукването на овариалните фоликули, което се свързва с обратимо безплодие при някои жени. При жени, които имат проблеми със зачеването или които се изследват за безплодие, трябва да се обмисли прекратяването на НСПВС, включително Dynastat.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които усещат замаяване, виене на свят или сънливост след приемане на Dynastat, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция при употреба на Dynastat е гадене. Най-сериозните реакции възникват нечесто до рядко и включват сърдечно-съдови събития като миокарден инфаркт и тежка хипотония, както и реакции на свръхчувствителност като анафилаксия, ангиоедем и тежки кожни реакции. След аорто-коронарен байпас пациентите, на които е приложен Dynastat имат повишен риск от нежелани реакции като: сърдечно-съдови/тромбоемболични събития (включително миокарден инфаркт, инсулт/ТИА, белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, вж. точки 4.3 и 5.1), дълбоки инфекции след хирургична интервенция и усложнения при зарастване на стерналната рана.

Табличен списък на нежеланите реакции

При пациенти, приемащи парекоксиб (N=5 402) в 28 плацебо контролирани клинични проучвания, са съобщавани следните нежелани реакции. Съобщенията от постмаркетинговия опит са описани „с неизвестна честота”, тъй като от наличните данни не може да бъде направена оценка. Във всяка група по честота нежеланите реакции са описани по MedDRA терминологията и са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Честота на нежеланите лекарствени реакции				
<u>Много чести</u> (≥1/10)	<u>Чести</u> (≥1/100 до <1/10)	<u>Нечести</u> (≥1/1000 до <1/100)	<u>Редки</u> (≥1/10 000 до <1/1 000)	<i>С неизвестна честота</i>
Инфекции и инфестации				
	Фарингит, алвеоларен остеит (суха алвеола)	Патологична серозна секреция от стерналната рана, инфектиране на раната		
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	Постоперативна анемия	Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система				
			Анафилактоидна реакция	
Нарушения в метаболизма и храненето				
	Хипокалиемия	Хипергликемия, анорексия		
Психични нарушения				
	Раздразнителност, безсъние			
Нарушения на нервната система				
	Хипоестезия, замаяност	Мозъчно-съдово нарушение		
Нарушения на ухото и лабиринта				
		Болка в ухото		

Честота на нежеланите лекарствени реакции				
<i>Много чести (≥1/10)</i>	<i>Чести (≥1/100 до <1/10)</i>	<i>Нечести (≥1/1000 до <1/100)</i>	<i>Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)</i>	<i>С неизвестна честота</i>
Сърдечни нарушения				
		Миокарден инфаркт, брадикардия		Циркулаторен колапс, застойна сърдечна недостатъчност, тахикардия
Съдови нарушения				
	Хипертония, хипотония	Хипертония (усложнена), ортостатична хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
	Дихателна недостатъчност	Белодробен емболизъм		Диспнея
Стомашно-чревни нарушения				
Гадене	Коремна болка, повръщане, запек, диспепсия, флатуленция	Гастродуоденални улцерации, гастроезофагеална рефлуксна болест, сухота в устата, необичайни гастроинтестинални звуци	Панкреатит, езофагит, едем на устните (периорален оток)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Сърбеж, хиперхидроза	Екхимози, обрив, уртикария		Синдром на Stevens- Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан				
	Болки в гърба	Артралгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
	Олигурия		Остра бъбречна недостатъчност	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Периферен оток	Астения, болка на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране		Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем
Изследвания				
	Повишен креатинин	Повишени креатинкиназа, лактатдехидрогеназа, SGOT, SGPT, урея в кръвта.		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции				
		Следпроцедурно усложнение (кожно)		

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

По време на постмаркетинговото наблюдение е съобщена токсична епидермална некролиза във връзка с употребата на валдекоксиб и не може да бъде изключена за парекоксиб (вж. точка 4.4). В допълнение, докладвани са следните редки сериозни нежелани реакции при употреба на НСПВС и не могат да се изключат и за Dynastat: бронхоспазъм и хепатит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщенията за предозиране с парекоксиб са свързани с нежелани реакции, които са описани и при употреба на препоръчителните дози парекоксиб.

В случаи на остро предозиране пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфични антидоти. Парексикс е предлекарство на валдекосикс. Валдекосикс не се отстранява чрез хемодиализа. Диурезата или алкализизирането на урината вероятно не са подходящи поради високото свързване на валдекосикс с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични продукти, Коксикс, АТС код: M01AH04

Парекоксиб е лекарствен прекурсор на валдекосикс. Валдекосикс е селективен инхибитор на COX-2 в терапевтичния дозов интервал. Циклооксигеназа отговаря за образуването на простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която се индуцира от про-възпалителни стимули и се определя като основна причина за синтеза на простагландините медиатори на болката, възпалението и фебрилитета COX-2 участва също в овулацията, имплантирането на яйцеклетката и затварянето на дуктус артериозус, регулирането на бъбречната функция, както и във функциите на централната нервна система (индуциране на фебрилитет, усещането за болка и познавателните функции). Тя може също да играе роля при заздравяването на язвите. COX-2 е открита също в тъканта около стомашни язви при човек, но нейната връзка със заздравяването на язвите не е установена.

Разликата в тромбоцитната активност между някои COX-1 инхибиращи НСПВС и COX-2 селективните инхибитори може да се окаже клинично значима при пациенти с риск от тромбемболични реакции. COX-2 селективните инхибитори намаляват формирането на системен (и следователно, вероятно и ендотелен) простагландин, без да засягат тромбоцитния тромбоксан. Клиничното значение на тези наблюдения не е установено.

Парекоксиб е използван при различни видове големи и малки хирургични интервенции. Ефикасността на Dynastat е установена при изследвания на болката при стоматологични, гинекологични (хистеректомия), ортопедични (ендопротезиране на колянна и бедрена става) хирургични интервенции и операция за поставяне на аорто-коронарен байпас. Първоначалният осезаем обезболяващ ефект се проявява след 7-13 минути, с клинично значима аналгезия, демонстрирана след 23-39 минути, и максимум на ефекта до 2 часа след прием на еднократна доза Dynastat от 40 mg i .v. или i .m. Силата на обезболяващия ефект на 40 mg доза е сравнима с тази на 60 mg кеторолак i .m. или 30 mg кеторолак i .v. След еднократна доза продължителността на аналгезията зависи от дозата и типа клинична болка и варира от 6 до повече от 12 часа.

Употреба на парексикс над 3 дни

Повечето проучвания имат дизайн с приложение на парексикс до 3 дни. Данните от 3 рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, при които съгласно протокола е разрешено лечение с парексикс за >3 дни, са обобщени и анализирани. При обобщения анализ

на 676 пациенти, 318 получават плацебо и 358 – парекоксиб. От пациентите, лекувани с парекоксиб, 317 пациенти получават парекоксиб за период до 4 дни, 32 пациенти за период до 5 дни, докато само 8 пациенти са лекувани за период до 6 дни и 1 пациент за 7 или повече дни. От пациентите, лекувани с плацебо, 270 пациенти получават плацебо за период до 4 дни, 43 пациенти за период до 5 дни, докато само 3 пациенти са лекувани за период до 6 дни и 2 пациенти за 7 или повече дни. И двете групи имат сходни демографски характеристики. Средната (SD) продължителност на лечението е 4,1 (0,4) дни за парекоксиб и 4,2 (0,5) дни за плацебо, като диапазонът е 4 – 7 дни за парекоксиб и 4 – 9 дни за плацебо. Честотата на нежеланите събития при пациентите, получаващи парекоксиб за 4 – 7 дни (медиана на продължителността 4 дни), е ниска след ден 3 от лечението и е сходна с тази при плацебо.

Намаляване нуждата от употреба на опиоиди

При плацебо контролирано проучване при 1 050 пациенти в общохирургичната и ортопедична практика, Dynastat е прилаган в начална парентерална доза 40 mg i.v., последвана от 20 mg два пъти дневно за минимум 72 часа в допълнение към стандартните грижи, включително допълнително контролирана от пациента аналгезия с опиоиди. Намаляване употребата на опиоиди при комбинирано лечение с Dynastat, на 2-ия и 3-ия ден е било 7,2 mg и 2,8 mg (съответно 37% и 28%). Това намаляване на употребата на опиоиди е съпътствано от значимо намаление на съобщавания от пациентите дискомфорт, свързан със симптомите на опиоидното лечение. Показано е допълнително облекчаване на болката в сравнение със самостоятелното прилагане на опиоиди. Допълнителни проучвания при пациенти в други хирургични отделения са показали подобни резултати. Няма данни за по-малък общ брой нежелани събития свързани с употребата на парекоксиб сравнен с плацебо, когато е използван заедно с опиоиди.

Проучвания за ефектите върху стомашно-чревния тракт

В краткосрочни проучвания (7 дни) честотата на ендоскопски наблюдаваните гастродуоденални язви или ерозии при здрави млади и възрастни (≥ 65 години) пациенти, приели Dynastat, е 5-21%. Въпреки че е по-висока от тази при плацебо (5-12%), тя е статистически значително по-ниска отколкото честотата, наблюдавана при нестероидни противовъзпалителни лекарства (66-90%).

Проучвания за безопасност в постоперативния период след аорто-коронарен байпас (CABG)

В допълнение към обичайното съобщаване на нежелани реакции предварително определени категории събития, оценявани от независима експертна комисия, са проучени в две плацебо-контролирани изпитвания за безопасност, при които пациенти са получавали парекоксиб в течение на поне 3 дни и след това са прехвърлени на перорален валдекоксиб за период общо от 10-14 дена. Всички пациенти са получили стандартната аналгезия по време на лечението. Пациентите са приемали ниски дози ацетилсалицилова киселина преди рандомизирането и през периода на двете CABG проучвания.

Първото CABG проучване оценява пациенти, лекувани с i.v. парекоксиб 40 mg два пъти дневно поне 3 дни, след което са лекувани с валдекоксиб 40 mg два пъти дневно (групата парекоксиб/валдекоксиб) (n=311) или плацебо/плацебо (n=151) в 14-дневно, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване. Девет предварително определени категории събития са оценени (сърдечно-съдови тромбоемболични събития, перикардит, новопоявила се или влошена на застойна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност/дисфункция, усложнения на язва на горния ГИ тракт, големи не-ГИ кръвоизливи, инфекции, неинфекциозни белодробни усложнения и смърт). Имаше значимо по-висока честота ($p < 0,05$) на сърдечно-съдовите/тромбоемболични събития (миокарден инфаркт, исхемия, мозъчносъдов инцидент, дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм), установени в групата парекоксиб/валдекоксиб в сравнение с групата плацебо/плацебо за периода на интравенозно приложение (съответно 2,2% и 0,0%) и за целия период на проучването (съответно 4,8% и 1,3%). Усложненията, свързани с оперативната рана (включващи основно гръдна рана), са наблюдавани с по-висока честота при лечението с парекоксиб/валдекоксиб.

Второто GABG проучване оценява четири предварително определени категории събития (сърдечно-съдови/тромбоемболични събития; бъбречна дисфункция/бъбречна недостатъчност; язва/кръвоизлив на горния ГИ тракт; усложнения, свързани с оперативната рана). Пациентите са рандомизирани в рамките на 24 часа след операцията за аорто-коронарен байпас на: парексикс начална доза от 40 mg i.v., последвани от 20 mg i.v. на 12 часа поне за 3 дни, последвани от валдекоксид РО (20 mg на 12 часа) (n=544) за остатъка от 10-дневния период на лечение; плацебо i.v., последвано от валдекоксид РО (n=544); или плацебо i.v., последвано от плацебо РО (n=548). Значимо по-висока честота (p=0,033) на събитията в сърдечно-съдовата/тромбоемболичната категория са установени в групата парексикс/валдекоксид (2,0%) в сравнение с групата плацебо/плацебо (0,5%). Лечението с плацебо/валдекоксид също беше свързано с по-висока честота на сърдечно-съдовите тромбоемболични събития спрямо лечението с плацебо, но тази разлика не достигна статистическа значимост. Три от шестте сърдечно-съдови тромбоемболични събития в групата плацебо/валдекоксид са се появили през периода на лечение с плацебо; тези пациенти не са получили валдекоксид. Предварително определените категории събития, които са се появили с най-висока честота и в трите групи, са включвали категорията на усложненията, свързани с оперативната рана, включително дълбока венозна тромбоза и събития, свързани със зарастването на гръдната рана.

Няма значими разлики между активното лечение и плацебото за която и да е от другите предварително определени категории събития (бъбречна дисфункция/недостатъчност; усложнения на язва на горния ГИ тракт; усложненията, свързани с оперативната рана).

Проучвания в общата хирургия

В голямо (n=1 050) основно проучване в ортопедията/общата хирургия пациенти са получавали начална доза от 40 mg парексикс i.v., след което 20 mg i.v. на всеки 12 часа за поне 3 дни, последвани от валдекоксид РО (20 mg на всеки 12 часа) (n=525) за остатъка от 10-дневния период на лечение, или плацебо i.v., последвано от плацебо РО (n=525). Няма значими разлики в общия профил на безопасност, включващ четирите предварително определени категории събития, описани по-горе за второто CABG проучване, при лечението с парексикс/валдекоксид, сравнено с лечението с плацебо при тези постоперативни пациенти.

Проучвания за ефектите върху тромбоцитите

В серия от малки проучвания с многократно прилагане при здрави млади пациенти и пациенти в старческа възраст Dynastat 20 mg или 40 mg два пъти дневно няма ефект върху тромбоцитната агрегация или кръвенето, сравнено с плацебо. При млади пациенти 40 mg Dynastat два пъти дневно не е имал клинично значим ефект върху медираната от ацетилсалициловата киселина инхибиция на тромбоцитната функция (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

След i.v. или i.m. инжектиране, парексикс бързо се превръща във валдекоксид, фармакологично активното вещество, чрез ензимна хидролиза в черния дроб.

Абсорбция

Плазмената експозиция на валдекоксид след еднократна доза Dynastat, измерено като площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и като максимална концентрация (C_{max}), е приблизително линейна в границите на клиничните дози. AUC и C_{max} след приложение два пъти дневно са линейни за дози до 50 mg i.v. и 20 mg i.m. Плазмените концентрации на валдекоксид в стационарно състояние се постигат за 4 дни при прилагане два пъти дневно.

След еднократни i.v. и i.m. дози от 20 mg парексикс C_{max} на валдекоксид се достига съответно за около 30 минути и около 1 час. Експозицията на валдекоксид е подобна по отношение на AUC и C_{max} след i.v. и след i.m. приложение. Експозицията на парексикс след i.v. и i.m. прилагане е подобна по отношение AUC. Средната C_{max} на парексикс след i.m. дозиране е по-ниска в сравнение с болусно i.v. дозиране, което се обяснява с по-бавната екстравакуларна

абсорбция след i.m. приложение. Това намаление не се счита за клинично значимо, тъй като $C_{\max}$ на валдекоксиб е сравнима при i.m. и i.v. приложение на парекоксиб.

Разпределение

Обемът на разпределение на валдекоксиб след неговото i.v. приложение е около 55 литра. Свързването с плазмените протеини е около 98% при концентрация, достигната с най-високата препоръчителна доза 80 mg/ден. Валдекоксиб, но не и парекоксиб е разпределен основно в еритроцитите.

Биотрансформация

Парекоксиб in vivo се преобразува бързо във валдекоксиб и пропионова киселина с плазмен полуразпад от около 22 минути. Елиминирането на валдекоксиб става чрез екстензивен чернодробен метаболизъм, включващ множество пътища, включително цитохром P450 (CYP) 3A4 и 2C9 изоензимите и глюкорониране (около 20%) на сулфонамидната част.

Хидроксилният метаболит на валдекоксиб (чрез CYP механизма), открит в човешката плазма, проявява COX-2 инхибиторна активност. Той представлява приблизително 10% от концентрацията на валдекоксиб; поради ниската си концентрация метаболитът не се очаква да предизвиква значителен клиничен ефект след приемане на терапевтични дози парекоксиб.

Елиминиране

Валдекоксиб се елиминира чрез чернодробния метаболизъм с по-малко от 5% непроменен валдекоксиб, открит в урината. В урината не се открива непроменен парекоксиб, а в изпражненията се откриват само следи. Около 70% от дозата се екскретира в урината като неактивни метаболити. Плазменият клирънс (CL_p) за валдекоксиб е около 6 l/ч. След i.v. или i.m. дозиране на парекоксиб елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на валдекоксиб е около 8 часа.

Старческа възраст

Dynastat е прилаган при 335 пациента в старческа възраст (65-96 години) при фармакокинетични и терапевтични проучвания. При здрави доброволци в старческа възраст видимият перорален клирънс на валдекоксиб е намален, което води до приблизително 40% по-висока плазмена експозиция на валдекоксиб в сравнение със здрави млади доброволци. Когато се преизчисли спрямо телесната маса, плазмената експозиция при достигане на равновесни концентрации е 16% по-висока при доброволците в старческа възраст от женски пол в сравнение с доброволците в старческа възраст от мъжки пол (вж. точка 4.2).

Бъбречни увреждания

Парекоксиб се изчиства бързо от плазмата след i.v. приложение на 20 mg Dynastat при пациенти с различна степен на бъбречни увреждания. Тъй като бъбречното елиминиране на валдекоксиб не е от значение за неговото движение, не са наблюдавани промени в клирънса на валдекоксиб дори при пациенти с тежки бъбречни увреждания или при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробни увреждания

Средни по степен чернодробни увреждания не водят до намаляване на скоростта или степента на превръщане на парекоксиб във валдекоксиб. При пациенти с умерени чернодробни нарушения (7-9 по Child-Pugh), лечението следва да започне с половината от обичайната препоръчителна доза Dynastat и максималната дневна доза трябва да бъде редуцира до 40 mg, тъй като експозицията на валдекоксиб се увеличава повече от два пъти (130%) при тези пациенти. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не са изследвани и поради това употребата на Dynastat при пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност или токсичност при многократно прилагане при експозиция на парекоксиб 2 пъти по-висока от максималната експозиция при човек. Въпреки

това при проучвания с кучета и плъхове върху токсичността при многократен прием е установено, че системната експозиция на валдекоксиб (активния метаболит на парекоксиб) е била приблизително 0,8 пъти по-голяма от системната експозиция при хора в старческа възраст при максимална препоръчителна терапевтична доза от 80 mg дневно. По-високи дози се свързват с влошаване и забавено зарастване на кожните инфекции, ефект вероятно свързан с инхибирането на COX-2.

При тестове за репродуктивна токсичност случаите на загуба на плода, резорбция и забавяне растежа на плода се появяват при дози, които не предизвикват токсичност при майката при изследванията със зайци. Не е наблюдаван ефект на парекоксиб върху мъжката или женската плодовитост при плъхове.

Ефектите на парекоксиб при напреднала бременност или в пред- и постнаталния период не са оценени.

Парекоксиб, приложен интравенозно на кърмещи плъхове като еднократна доза, показва концентрации в млякото на парекоксиб, валдекоксиб и на активния метаболит на валдекоксиб, подобни на тези в майчината плазма.

Канцерогенният потенциал на парекоксиб не е оценен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Динатриев хидрогенфосфат

Фосфорна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH).

Разтворител

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина или натриев хидроксид (за коригиране на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Dynastat и опиоидни лекарства не трябва да се прилагат заедно в една и съща спринцовка.

Използването на Рингер Лактат разтвор за инжекции или глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат за реконституиране ще предизвика преципитацията на парекоксиб и следователно **не** се препоръчва.

Използването на вода за инжекции **не** се препоръчва, тъй като полученият разтвор не е изотоничен.

След реконституиране

Dynastat не трябва да се инжектира в i.v. система, доставяща друг лекарствен продукт.

Интравенозната система трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор, за който е известно, че е съвместим (вж. точка 6.6).

Инжектирането на реконституирания продукт в i.v. система, доставяща разтвор за инжектиране на глюкоза 50 mg/ml (5%) в Рингер Лактат или други i.v. течности, които не са споменати в точка 6.6 не се препоръчва, тъй като това може да предизвика преципитиране на разтвора.

6.3 Срог на годност

Срокът на годност на нереконституирания продукт е 3 години

Химичната и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор, който не трябва да се поставя в хладилник или да се замразява, е доказана за 24 часа при 25°C. Така 24 часа се счита за максимален срок на годност на реконституирания продукт. Въпреки това, поради важността на риска от микробни инфекции за инжекционните продукти, реконституираният продукт трябва да бъде използван незабавно, освен ако реконституирането не се е извършило в контролирани и валидирани асептични условия. Ако не са изпълнени тези изисквания, времето и условията за съхранение след реконституирането до момента на употреба са отговорност на лицето, което го използва и не би трябвало да бъдат повече от 12 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Парекоксиб натрий флакони

40 mg флакони: Флакони от безцветно стъкло тип I (5 ml) с бутил-каучукова запушалка, запечатани с алуминиева обкатка с лилаво полипропиленово отчупващо се капаче.

Ампули с разтворител

2 ml ампула: безцветно неутрално стъкло, тип I.

Dynastat се предлага под формата на стерилен, съдържащ еднократна доза, флакон заедно с ампула от 2 ml, съдържаща 2 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид (вж. по-долу за различните видове опаковки).

Опаковки

- 1 + 1 опаковка: съдържа 1 флакон с прах и 1 ампула с разтворител
- 3 + 3 опаковка: съдържа 3 флакона с прах и 3 ампули с разтворител
- 5 + 5 опаковка: съдържа 5 флакона с прах и 5 ампули с разтворител

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Dynastat трябва да се реконституира преди употреба. Dynastat не съдържа консервант. Изисква се асептична техника за неговото приготвяне.

Разтворители за реконституиране

Реконституирайте Dynastat 40 mg с 2 ml 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид.

Единствените други подходящи разтворители за реконституиране с Dynastat са:

- глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инфузия
- 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза инжекционен/инфузионен разтвор.

Процес на реконституиране

Използвайте асептични техники за реконституиране на лиофилизирания парекоксиб (като парекоксиб натрий). Отстранете лилавото отчупващо се капаче, за да откриете централната част на гумената запушалка на флакона с 40 mg парекоксиб. Изтеглете със стерилна игла и спринцовка 2 ml от подходящия разтворител и вкарайте иглата през централната част на гумената запушалка, като прехвърлите разтворителя във флакона с 40 mg парекоксиб. Разтворете прахът напълно с леки въртеливи движения и проверете реконституирания продукт преди употреба. Цялото съдържание на флакона трябва да бъде изтеглено за едно прилагане.

След реконституиране течността трябва да бъде бистра. Dynastat трябва да бъде визуално проверен за частици или промяна на цвета преди употреба. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или мътен, или се виждат неразтворени частици. Dynastat трябва да бъде приложен в рамките на 24 часа от реконституирането (вж. точка 6.3) или да бъде изхвърлен.

Реконституираният продукт е изотоничен.

Съвместими разтвори за i.v. вливане

След реконституиране с подходящия разтворител Dynastat може **единствено** да бъде инжектиран i.v. или i.m. или в i.v. система, доставяща:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- глюкоза 50 mg/ml (5%) разтвор за инфузия
- 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза инжекционен/инфузионен разтвор
или
- инжекционен разтвор Рингер Лактат.

За еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/006-008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 март 2002 г.

Дата на последно подновяване: 24 януари 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: флакони 40 mg

ТЕКСТ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА - EU/1/02/209/005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dynastat 40 mg прах за инжекционен разтвор
парекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб като 42.36 mg парекоксиб натрий. Концентрацията на парекоксиб след реконституиране в 2 ml разтворител е 20 mg/ml. По този начин всеки 2 ml от реконституирания разтвор съдържат 40 mg парекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също динатриев хидроген фосфат, фосфорна киселина и натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Интравенозно или интрамускулно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Реконституираният продукт трябва да се използва незабавно (до 24 часа при асептично приготвяне) и не трябва да се замразява или съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране. За повече информация относно съхранението вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dynastat 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН: 40 mg

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА - EU/1/02/209/005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Дунастат 40 mg прах за инжекция
парекоксиб
i.v./i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

ТЕКСТ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА - EU/1/02/209/006

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дynastat 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
парекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб като 42.36 mg парекоксиб натрий. Концентрацията на парекоксиб след реконституиране в 2 ml разтворител е 20 mg/ml. По този начин всеки 2 ml от реконституирания разтвор доставят 40 mg парекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също динатриев хидроген фосфат, фосфорна киселина и натриев хлорид.

2 ml разтворител съдържа натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон и 1 ампула разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Интравенозно или интрамускулно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Реконституираният продукт трябва да се използва незабавно (до 24 часа при асептично приготвяне) и не трябва да се замразява или съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране. За повече информация относно съхранението вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dynastat 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

ТЕКСТ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА - EU/1/02/209/007

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дynastat 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
парекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб като 42.36 mg парекоксиб натрий. Концентрацията на парекоксиб след реконституиране в 2 ml разтворител е 20 mg/ml. По този начин всеки 2 ml от реконституирания разтвор доставят 40 mg парекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също динатриев хидроген фосфат, фосфорна киселина и натриев хлорид.

2 ml разтворител съдържа натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

3 флакона и 3 ампули разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Интравенозно или интрамускулно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Реконституираният продукт трябва да се използва незабавно (до 24 часа при асептично приготвяне) и не трябва да се замразява или съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране. За повече информация относно съхранението вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dynastat 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

ТЕКСТ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА - EU/1/02/209/008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дунастат 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
парекоксиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб като 42.36 mg парекоксиб натрий. Концентрацията на парекоксиб след реконституиране в 2 ml разтворител е 20 mg/ml. По този начин всеки 2 ml от реконституирания разтвор доставят 40 mg парекоксиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също динатриев хидроген фосфат, фосфорна киселина и натриев хлорид.

2 ml разтворител съдържа натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

5 флакона и 5 ампули разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

Интравенозно или интрамускулно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Реконституираният продукт трябва да се използва незабавно (до 24 часа при асептично приготвяне) и не трябва да се замразява или съхранява в хладилник.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение преди реконституиране. За повече информация относно съхранението вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/209/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dynastat 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА: 40 mg

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 и EU/1/02/209/008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dynastat 40 mg прах за инжекция
парекоксиб
i.v./i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА С РАЗТВОРИТЕЛ: 2 ml

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА АМПУЛАТА - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 и EU/1/02/209/008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Разтворител за Dynastat 40 mg

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Dynastat 40 mg прах за инжекционен разтвор парекоксиб (parecoxib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dynastat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dynastat
3. Как да използвате Dynastat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dynastat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dynastat и за какво се използва

Dynastat съдържа активната съставка парекоксиб.

Dynastat се използва за кратковременно лечение на болка при възрастни след операция. Той се отнася към група лекарства, наречени COX-2 инхибитори (това е съкратено от *инхибитори на циклооксигеназа-2*). Болката и отокът понякога се причиняват от вещества в различни места на тялото, наречени *простагландини*. Dynastat действа като намалява количеството на тези простагландини.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dynastat

Не използвайте Dynastat

- ако сте алергични към парекоксиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте имали сериозна алергична реакция (особено сериозна кожна реакция) към което и да било лекарство
- ако сте имали алергична реакция към група лекарства, наречена “сулфонамиди” (напр., някои антибиотици, използвани за лечение на инфекции)
- ако понастоящем имате язва на стомаха или дванадесетопръстника или кървене от стомаха или червата
- ако сте имали алергична реакция към ацетилсалицилова киселина (аспирин) или към други НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, напр. ибупрофен) или COX-2 инхибитори. Реакциите могат да включват затруднено дишане (bronхоспазм), силно запушен нос, сърбеж по кожата, обрив или подуване на лицето, устните или езика, други алергични реакции или полипи в носа и се наблюдават след вземане на тези лекарства
- ако сте бременна повече от 6 месеца
- ако кърмите
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате възпаление на червата (улцерозен колит или болест на Крон)
- ако имате сърдечна недостатъчност

- ако Ви предстои сърдечна операция или операция на артериите (включително всякаква процедура върху коронарните артерии)
- ако имате установено сърдечно заболяване и/или мозъчносъдова болест, например сте имали инфаркт, инсулт, микроинсулт (преходно нарушение на мозъчното кръвообращение) или запушвания на кръвоносните съдове на сърцето или мозъка, или сте прекарвали операция за отстраняване на запушвания или (Ви) е направен байпас
- ако имате или сте имали проблеми с циркулацията на кръвта (периферна артериална болест).

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, не бива да Ви бъде поставена инжекцията.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Предупреждения и предпазни мерки

Не използвайте Dynastat, ако понастоящем имате язва на стомаха или червата или кървене от стомашно-чревния тракт.

Не използвайте Dynastat, ако имате тежко чернодробно заболяване.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Dynastat:

- Ако в миналото сте имали язва, кървене или перфорация на стомашно-чревния тракт
- Ако сте получили кожна реакция (напр. обрив, уртикария, надигнат обрив, мехури, червени ивици) при прием на което и да е лекарство
- Ако вземате ацетилсалициловата киселина (аспирин) или други НСВПС (напр. ибупрофен)
- Ако пушите или пиете алкохол
- Ако имате диабет
- Ако имате стенокардия, кръвни съсиреци във вените, повишено кръвно налягане или повишен холестерол
- Ако сте на анти тромботично лечение
- Ако имате задръжка на течности (оток)
- Ако имате чернодробно или бъбречно заболяване
- Ако сте обезводнени – това може да се случи, ако сте имали диария или сте повръщали или не сте могли да поемате течности
- Ако имате инфекция, тъй като той може да маскира треската (която е признак на инфекция)
- Ако вземате лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. варфарин/варфарин-подобни антикоагуланти или по-нови перорални лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването, напр. аписабан, дабигатран и ривароксабан)
- Ако вземате лекарства, наречени кортикостероиди (напр. преднизон)
- Ако вземате клас лекарства, използвани за лечение на депресия и наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (напр. сертралин).

Dynastat може да доведе до повишаване на кръвното налягане или влошаване на съществуващо високо кръвно налягане, което може да увеличи нежеланите реакции свързани със сърдечни заболявания. Вашият лекар може да поиска да проследява кръвното Ви налягане по време на лечение с Dynastat.

Възможно е да се появят потенциално животозастрашаващи кожни обриви при употребата на Dynastat и лечението трябва да се прекрати при първата поява на кожен обрив, мехури и лющене на кожата, лезии по лигавицата или някакъв друг признак на свръхчувствителност. Ако получите обрив, други признаци и симптоми, засягащи кожата или лигавиците (например по вътрешната страна на бузите или устните), незабавно потърсете медицинска помощ от лекар и му кажете, че приемате това лекарство.

Деца и юноши

Dynastat не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Dynastat

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Лекарствата понякога могат да си взаимодействат. Вашият лекар може да реши да намали дозата на Dynastat или на другите лекарства или може да е необходимо да приемете друго лекарство. Много е важно да споменете:

- Ацетилсалицилова киселина (аспирин) или други противовъзпалителни лекарства
- Флуконазол – използва се за гъбични инфекции
- АСЕ инхибитори, ангиотензин-II инхибитори, бета-блокери и диуретици – използват се за лечение на високо кръвно налягане и други проблеми със сърцето
- Циклоспорин или такролимус – използват се след трансплантации
- Варфарин или други варфарин-подобни лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта, включително по-нови лекарства, като апиксабан, дабигатран и ривароксабан
- Литий – използва се за лечение на депресия
- Рифампицин – използва се при бактериални инфекции
- Антиаритмични лекарства - за лечение при нарушен сърдечен ритъм
- Фенитоин или карбамазепин – за лечение на епилепсия
- Метотрексат – за лечение на ревматоиден артрит и рак
- Диазепам – използва се за успокояване и при тревожност
- Омепразол – използва се за лечение на язва

Бременност, кърмене и фертилитет

- Dynastat не трябва да се използва, ако сте в последните 3 месеца от бременността, тъй като това може да увреди Вашето неродено дете или да предизвика проблеми при раждането. Може да предизвика бъбречни и сърдечни проблеми при Вашето неродено бебе. Може да окаже влияние върху Вашата и тази на Вашето бебе склонност към кървене и да предизвика раждане по-късно или по-дълго от очакваното. Dynastat не трябва да се използва през първите 6 месеца от бременността освен при абсолютна необходимост и съвет от Вашия лекар. Ако се нуждаете от лечение през този период или докато се опитвате да забременеете, трябва да се използва най-ниската доза за най-краткия период. Ако се използва за повече от няколко дни след 20-та седмица от бременността, Dynastat може да предизвика бъбречни проблеми при Вашето неродено бебе, които могат да доведат до ниски нива на амниотична течност, заобикаляща бебето (олигохидрамнион) или до стесняване на кръвоносен съд (дуктус артериозус) в сърцето на бебето. Ако се нуждаете от лечение за повече от няколко дни, Вашият лекар може да препоръча допълнително проследяване.
- **Ако кърмите**, не трябва да използвате Dynastat, тъй като малки количества от Dynastat ще преминат в кърмата Ви.
- НСПВС, включително Dynastat, могат да затруднят забременяването. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако планирате бременност или ако имате трудности при забременяването.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако след инжекцията се почувствате замаяни или отпаднали, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Dynastat съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Dynastat

Dynastat ще Ви бъде даден от лекар или медицинска сестра. Те ще разтворят праха преди да Ви поставят инжекцията, след което ще инжектират разтвора във вена или мускул. Инжекцията може да се постави бързо и директно във вената или през вече съществуваща интравенозна система (тънка тръбичка за вливане във вената) или може да се приложи бавно и дълбоко в мускула. Dynastat ще Ви се дава само за кратък период от време и само за облекчаване на болката.

Обичайната начална доза е 40 mg.

Може да Ви бъде дадена още една доза от 20 mg или 40 mg 6 до 12 часа след първата.

Няма да Ви бъдат дадени повече от 80 mg за 24 часа.

При някои пациенти може да се използва по-ниска доза

- Пациенти с чернодробни проблеми
- Пациенти с тежки бъбречни проблеми
- Пациенти над 65 години, чието тегло е под 50 kg
- Пациенти, приемащи флуконазол.

Ако Dynastat се използва със силни обезболяващи (наречени опиоидни аналгетици) като морфин, дозата Dynastat ще бъде същата като описаната по-горе.

Ако Ви е приложен повече Dynastat от необходимото Вие може да получите нежелани реакции, които се съобщават за препоръчителните дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Dynastat и кажете незабавно на Вашия лекар:

- Ако получите обрив или разязвяване в която и да е част от Вашето тяло (напр. кожа, уста, очи, лице, устни или език) или получите някакви други признаци за алергична реакция като кожен обрив, подуване на лицето, устните или езика, което може да предизвика хрипове, затруднено дишане или преглъщане (потенциално фатално) – това се проявява **рядко**
- Ако имате подуване, мехурчета по кожата или кожата Ви се бели – честотата, с която това се проявява, не е известна
- Първата проява на кожните реакции може да настъпи по всяко време, но най-често настъпва през първия месец от лечението; съобщената честота на тези събития изглежда е по-висока за валдекоксиб, лекарство, сродно на парекоксиб, сравнено с други COX-2 инхибитори
- Ако имате жълтеница (Вашата кожа или бялото на очите Ви изглеждат жълти)
- Ако имате някакви признаци за кървене от стомаха или червата като изхождане на черни или кърваво оцветени изпражнения или повръщане на кръв

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека

- Гадене (прилошаване)

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 човека

- Промяна на кръвното налягане (повишаване или понижаване)
- Може да получите болки в гърба
- Може да се подуют глезените, краката или стъпалата (задържане на течности)
- Може да почувствате изтръпване – Вашата кожа може да загуби чувствителност към болка и допир
- Може да получите повръщане, болки в стомаха, нарушено храносмилане, запек, подуване или газове
- Тестовите може да покажат нарушена бъбречна функция
- Може да се чувствате превъзбудени или да Ви е трудно да заспите
- Замайване
- Има риск за анемия – промени в червените кръвни клетки след операция, които могат да причинят умора и задух
- Може да усетите възпалено гърло или затруднения при дишане (задух)
- Кожата може да Ви сърби
- Може да отделите по-малко урина от обикновено
- Суха зъбна алвеола (възпаление и болка след изваждане на зъб)
- Повишено потене
- Ниски нива на калий в резултатите от кръвни изследвания

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 човека

- Инфаркт
- Има риск от мозъчносъдова болест, напр. инсулт или транзиторна исхемична атака (преходно понижаване на кръвния поток към мозъка)/миниинсулт или стенокардия, или запушвания на кръвоносни съдове към сърцето или мозъка
- Кръвен съсирек в белите дробове
- Влошаване на хипертония
- Язви на храносмилателната система, хроничен рефлукс на стомашна киселина
- Сърцето може да тупти по-бавно
- Ниско кръвно налягане при изправяне
- Кръвните тестове може да покажат нарушена чернодробна функция
- Може да получавате синини по-лесно поради нисък брой тромбоцити
- Хирургичните рани могат да се инфектират, може да се появи необичаен секрет, изтичащ от хирургичните рани
- Промяна в цвета на кожата или поява на синини
- Усложнения при заздравяване на кожата след операции
- Високо кръвно налягане
- Болка или реакция на мястото на инжектиране
- Обрив или надигнат сърбящ обрив (уртикария)
- Анорексия (загуба на апетит)
- Болка в ставите
- Високи нива на кръвни ензими при кръвни изследвания, които свидетелстват за поражение или натоварване на сърцето, мозъка или мускулната тъкан
- Сухота в устата
- Мускулна слабост
- Болка в ухото
- Къркорене в червата

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 човека

- Остра бъбречна недостатъчност
- Хепатит (възпаление на черния дроб)
- Възпаление на хранопровода
- Възпаление на панкреаса (може да доведе до стомашни болки)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Припадък, поради силно понижаване на кръвното налягане

- Сърдечна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Учестен или неравномерен пулс
- Задух

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dynastat

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение преди разтваряне.

Препоръчително е Dynastat да се използва възможно най-скоро след смесването му с разтворител, въпреки че може да се съхранява при строго следване на инструкциите в края на листовката.

Инжекционният разтвор трябва да бъде бистра безцветна течност. **Ако има частици** в инжекционния разтвор или ако прахът или разтворът са променили цвета си, разтворът няма да се използва.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dynastat

- Активно вещество: парексиксб (като парексиксб натрий). Всеки флакон съдържа 40 mg парексиксб като 42,36 mg парексиксб натрий. При разтваряне с 2 ml разтворител, осигурява 20 mg/ml парексиксб. След разтварянето с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) Dynastat съдържа приблизително 0,44 mEq натрий на флакон.
- Други съставки:
 Динатриевхидроген фосфат
 Фосфорна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Dynastat и какво съдържа опаковката

Dynastat се предлага под формата на бял до почти бял прах.

Прахът се съдържа в безцветни стъклени флакони (5 ml) със запушалка, запечатани с алуминиева обкатка с лилаво отчупващо се капаче.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Белгия

Производител: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката: <{ДД/ГГГГ}><{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Прилагане. Препоръчителната доза е 40 mg, приложена интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.), последвана при необходимост на всеки 6 до 12 часа от 20 mg или 40 mg, като не се надвишават 80 mg дневно. Интравенозната болус инжекция може да се приложи бързо и директно във вената или в съществуваща интравенозна система. Интрамускулната инжекция трябва да се приложи бавно и дълбоко в мускула (вж.по-долу инструкциите за разтваряне).

Клиничният опит с продължителност на лечението с Dynastat над три дни е ограничен.

Тъй като сърдечно-съдовият риск, свързан със специфичните инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2) може да се повиши с повишаване на дозата и продължителността на прилагане, трябва да се използва възможно най-кратко най-ниската ефективна дневна доза.

При постмаркетинговия опит с парексикс са съобщени случаи на тежка хипотония веднага след приложение на парексикс. Някои от тези случаи не са били съпроводени от други признаци на анафилаксия. Лекуващият лекар трябва да бъде подготвен за лечение на тежка хипотония.

Dynastat се прилага интрамускулно (i.m.) или интравенозно (i.v.). i.m. инжекция следва да се въведе бавно и дълбоко в мускула, а i.v. болус инжекция може да бъде въведена бързо и директно във вената или чрез съществуващата интравенозна система.

Приложение различно от интравенозно или интрамускулно

Начини на приложение, различни от интравенозно или интрамускулно приложение (напр.интраартикуларно, интратекално), не са проучени и не трябва да се използват.

Разтворители за реконституиране

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Той може да се реконституира само с един от следните разтворители:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза или
- инжекционен/инфузионен разтвор на 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза

Следните разтвори **не може** да се използват за реконституиране:

- Употребата на инжекционен разтвор Рингер Лактат или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат за реконституиране ще предизвика преципитиране на парексикс от разтвора и поради това **не** се препоръчва.
- Употребата на стерилна вода за инжекции за реконституиране не се препоръчва, тъй като полученият разтвор **не** е изотоничен.

Процес на реконституиране

Да се използва асептичен метод за реконституиране на лиофилизирания парексикс (под форма на парексикс натрий).

40 mg флакон: Отстранете лилавото отчупващо се капаче, за да се открие централната част на гумената тапа на флакона с 40 mg парексикс. Изтеглете със стерилна игла и спринцовка 2 ml от подходящия разтворител и вкарайте иглата през централната част на гумената тапа, като прехвърлите разтворителя във флакона с 40 mg парексикс.

Разтворете праха напълно с леки въртеливи движения и проверете реконституирания продукт преди употреба.

Реконституираният разтвор не трябва да се използва, ако е с променен цвят или мътен или се виждат неразтворени частици.

Цялото съдържание на флакона трябва да бъде изтеглено за едно прилагане. Ако е необходима доза по-ниска от 40 mg, излишъкът от лекарството трябва да се изхвърли.

Съвместими разтвори за i.v. вливане

Dynastat не трябва да се смесва с друго лекарство по време на реконституиране или инжектиране, тъй като комбинирането на Dynastat в разтвор с друг лекарствен продукт може да предизвика преципитиране. При пациенти, при които се използва същата i.v. система, доставяща друго лекарство, i.v. системата трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор, за който е известно, че е съвместим.

След реконституиране с подходящия разтворител Dynastat може единствено да бъде инжектиран в i.v., i.m. или i.v. система, доставяща един от следните разтвори:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза
- инжекционен/инфузионен разтвор на 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза или
- инжекционен разтвор Рингер Лактат

Не се препоръчва инжектирането на реконституирания продукт в i.v. система, доставяща разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат или други i.v. течности, които не са описани в този раздел, тъй като може да предизвика преципитация от разтвора.

Разтворът е само за еднократно приложение и не трябва да се съхранява в хладилник или фризер.

Химичната и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор, който не трябва да се поставя в хладилник или да се замразява, е доказана за 24 часа при 25°C. Така 24 часа се счита за максимален срок на годност на реконституирания продукт. Въпреки това, поради важността на риска от микробни инфекции за инжекционните продукти, реконституираният продукт трябва да бъде използван незабавно, освен ако реконституирането не се е извършило в контролирани и валидирани асептични условия. Ако не са изпълнени тези изисквания, времето и условията за съхранение след реконституирането до момента на употреба са отговорност на лицето, което го използва и не би трябвало да бъдат повече от 12 часа при 25°C.

Листовка: информация за потребителя

Dynastat 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор парекоксиб (parecoxib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dynastat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dynastat
3. Как да използвате Dynastat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dynastat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dynastat и за какво се използва

Dynastat съдържа активната съставка парекоксиб.

Dynastat се използва за кратковременно лечение на болка при възрастни след операция. Той се отнася към група лекарства, наречени COX-2 инхибитори (това е съкратено от *инхибитори на циклооксигеназа-2*). Болката и отокът понякога се причиняват от вещества в различни места на тялото, наречени *простагландини*. Dynastat действа като намалява количеството на тези простагландини.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dynastat

Не използвайте Dynastat

- ако сте алергични към парекоксиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте имали сериозна алергична реакция (особено сериозна кожна реакция) към което и да било лекарство
- ако сте имали алергична реакция към група лекарства, наречена “сулфонамиди” (напр., някои антибиотици, използвани за лечение на инфекции)
- ако понастоящем имате язва на стомаха или дванадесетопръстника или кървене от стомаха или червата
- ако сте имали алергична реакция към ацетилсалицилова киселина (аспирин) или към други НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства, напр. ибупрофен) или COX-2 инхибитори. Реакциите могат да включват затруднено дишане (bronхоспазм), силно запушен нос, сърбеж по кожата, обрив или подуване на лицето, устните или езика, други алергични реакции или полипи в носа и се наблюдават след вземане на тези лекарства
- ако сте бременна повече от 6 месеца
- ако кърмите
- ако имате тежко чернодробно заболяване
- ако имате възпаление на червата (улцерозен колит или болест на Крон)
- ако имате сърдечна недостатъчност

- ако Ви предстои сърдечна операция или операция на артериите (включително всякаква процедура върху коронарните артерии)
- ако имате установено сърдечно заболяване и/или мозъчносъдова болест, например сте имали инфаркт, инсулт, микроинсулт (преходно нарушение на мозъчното кръвообращение) или запушвания на кръвоносните съдове на сърцето или мозъка, или сте прекарвали операция за отстраняване на запушвания или (Ви) е направен байпас
- ако имате или сте имали проблеми с циркулацията на кръвта (периферна артериална болест).

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас, не бива да Ви бъде поставена инжекцията.
Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра.

Предупреждения и предпазни мерки

Не използвайте Dynastat, ако понастоящем имате язва на стомаха или червата или кървене от стомашно-чревния тракт.

Не използвайте Dynastat, ако имате тежко чернодробно заболяване.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Dynastat:

- Ако в миналото сте имали язва, кървене или перфорация на стомашно-чревния тракт
- Ако сте получили кожна реакция (напр. обрив, уртикария, надигнат обрив, мехури, червени ивици) при прием на което и да е лекарство
- Ако вземате ацетилсалициловата киселина (аспирин) или други НСВПС (напр. ибупрофен)
- Ако пушите или пиете алкохол
- Ако имате диабет
- Ако имате стенокардия, кръвни съсиреци във вените, повишено кръвно налягане или повишен холестерол
- Ако сте на анти тромботично лечение
- Ако имате задръжка на течности (оток)
- Ако имате чернодробно или бъбречно заболяване
- Ако сте обезводнени – това може да се случи, ако сте имали диария или сте повръщали или не сте могли да поемате течности
- Ако имате инфекция, тъй като той може да маскира треската (която е признак на инфекция)
- Ако вземате лекарства за намаляване на кръвосъсирването (напр. варфарин/варфарин-подобни антикоагуланти или по-нови перорални лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването, напр. апиксабан, дабигатран и ривароксабан)
- Ако вземате лекарства, наречени кортикостероиди (напр. преднизон)
- Ако вземате клас лекарства, използвани за лечение на депресия и наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (напр. сертралин).

Dynastat може да доведе до повишаване на кръвното налягане или влошаване на съществуващо високо кръвно налягане, което може да увеличи нежеланите реакции, свързани със сърдечни заболявания. Вашият лекар може да поиска да проследява кръвното Ви налягане по време на лечение с Dynastat.

Възможно е да се появят потенциално животозастрашаващи кожни обриви при употребата на Dynastat и лечението трябва да се прекрати при първата поява на кожен обрив, мехури и лющене на кожата, лезии по лигавицата или някакъв друг признак на свръхчувствителност. Ако получите обрив, други признаци и симптоми, засягащи кожата или лигавиците (например по вътрешната страна на бузите или устните), незабавно потърсете медицинска помощ от лекар и му кажете, че приемате това лекарство.

Деца и юноши

Dynastat не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Dynastat

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Лекарствата понякога могат да си взаимодействат.

Вашият лекар може да реши да намали дозата на Dynastat или на другите лекарства или може да е необходимо да приемете друго лекарство. Много е важно да споменете:

- Ацетилсалицилова киселина (аспирин) или други противовъзпалителни лекарства
- Флуконазол – използва се за гъбични инфекции
- АСЕ инхибитори, ангиотензин-II инхибитори, бета-блокери и диуретици – използват се за лечение на високо кръвно налягане и други проблеми със сърцето
- Циклоспорин или такролимус – използват се след трансплантации
- Варфарин или други варфарин-подобни лекарства за предотвратяване на съсирването на кръвта, включително по-нови лекарства, като апиксабан, дабигатран и ривароксабан
- Литий – използва се за лечение на депресия
- Рифампицин – използва се при бактериални инфекции
- Антиаритмични лекарства – за лечение при нарушен сърдечен ритъм
- Фенитоин или карбамазепин – за лечение на епилепсия
- Метотрексат – за лечение на ревматоиден артрит и рак
- Диазепам – използва се за успокояване и при тревожност
- Омепразол – използва се за лечение на язва

Бременност, кърмене и фертилитет

- Dynastat не трябва да се използва, ако сте в последните 3 месеца от бременността, тъй като това може да увреди Вашето неродено дете или да предизвика проблеми при раждането. Може да предизвика бъбречни и сърдечни проблеми при Вашето неродено бебе. Може да окаже влияние върху Вашата и тази на Вашето бебе склонност към кървене и да предизвика раждане по-късно или по-дълго от очакваното. Dynastat не трябва да се използва през първите 6 месеца от бременността освен при абсолютна необходимост и съвет от Вашия лекар. Ако се нуждаете от лечение през този период или докато се опитвате да забременеете, трябва да се използва най-ниската доза за най-краткия период. Ако се използва за повече от няколко дни след 20-та седмица от бременността, Dynastat може да предизвика бъбречни проблеми при Вашето все още неродено бебе, които могат да доведат до ниски нива на амниотична течност, заобикаляща бебето (олигохидрамнион) или до стесняване на кръвоносен съд (дуктус артериозус) в сърцето на бебето. Ако се нуждаете от лечение за повече от няколко дни, Вашият лекар може да препоръча допълнително проследяване.
- **Ако кърмите** не трябва да използвате Dynastat, тъй като малки количества от Dynastat ще преминат в кърмата Ви.
- НСПВС, включително Dynastat могат да затруднят забременяването. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако планирате бременност или ако имате трудности при забременяването.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако след инжекцията се почувствате замаяни или отпаднали, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Dynastat съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Dynastat

Dynastat ще Ви бъде даден от лекар или медицинска сестра. Те ще разтворят праха преди да Ви поставят инжекцията, след което ще инжектират разтвора във вена или мускул. Инжекцията може да се постави бързо и директно във вената или през вече съществуваща интравенозна система (тънка тръбичка за вливане във вената) или може да се приложи бавно и дълбоко в мускула. Dynastat ще Ви се дава само за кратък период от време и само за облекчаване на болката.

Обичайната начална доза е 40 mg.

Може да Ви бъде дадена още една доза от 20 mg или 40 mg 6 до 12 часа след първата.

Няма да Ви бъдат дадени повече от 80 mg за 24 часа.

При някои пациенти може да се използва по-ниска доза:

- Пациенти с чернодробни проблеми
- Пациенти с тежки бъбречни проблеми
- Пациенти над 65 години, чието тегло е под 50 kg
- Пациенти, приемащи флуконазол.

Ако Dynastat се използва със силни обезболяващи (наречени опиоидни аналгетици) като морфин, дозата Dynastat ще бъде същата като описаната по-горе.

Ако Ви е приложен повече Dynastat от необходимото, Вие може да получите нежелани реакции, които се съобщават за препоръчителните дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Dynastat и кажете незабавно на Вашия лекар:

- Ако получите обрив или разязвяване в която и да е част от Вашето тяло (напр. кожа, уста, очи, лице, устни или език) или получите някакви други признаци за алергична реакция като кожен обрив, подуване на лицето, устните или езика, което може да предизвика хрипове, затруднено дишане или преглъщане (потенциално фатално) – това се проявява **рядко**
- Ако имате подуване, мехурчета по кожата или кожата Ви се бели – честотата, с която това се проявява, не е известна
- Първата проява на кожните реакции може да настъпи по всяко време, но най-често настъпва през първия месец от лечението; съобщената честота на тези събития изглежда е по-висока за валдекоксиб, лекарство, сродно на парекоксиб, сравнено с други COX-2 инхибитори
- Ако имате жълтеница (Вашата кожа или бялото на очите Ви изглеждат жълти)
- Ако имате някакви признаци за кървене от стомаха или червата като изхождане на черни или кърваво оцветени изпражнения или повръщане на кръв

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека

- Гадене (прилошаване)

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 човека

- Промяна на кръвното налягане (повишаване или понижаване)
- Може да получите болки в гърба
- Може да се подуют глезените, краката или стъпалата (задържане на течности)
- Може да почувствате изтръпване – Вашата кожа може да загуби чувствителност към болка и допир
- Може да получите повръщане, болки в стомаха, нарушено храносмилане, запек, подуване или газове
- Тестовите може да покажат нарушена бъбречна функция
- Може да се чувствате превъзбудени или да Ви е трудно да заспите
- Замайване
- Има риск за анемия – промени в червените кръвни клетки след операция, които могат да причинят умора и задух
- Може да усетите възпалено гърло или затруднения при дишане (задух)
- Кожата може да Ви сърби
- Може да отделите по-малко урина от обикновено
- Суха зъбна алвеола (възпаление и болка след изваждане на зъб)
- Повишено потене
- Ниски нива на калий в резултатите от кръвни изследвания

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 човека

- Инфаркт
- Има риск от мозъчносъдова болест, напр. инсулт или транзиторна исхемична атака (преходно понижаване на кръвния поток към мозъка)/миниинсулт или стенокардия, или запушвания на кръвоносни съдове към сърцето или мозъка
- Кръвен съсирек в белите дробове
- Влошаване на хипертония
- Язви на храносмилателната система, хроничен рефлукс на стомашна киселина
- Сърцето може да тупти по-бавно
- Ниско кръвно налягане при изправяне
- Кръвните тестове може да покажат нарушена чернодробна функция
- Може да получавате синини по-лесно поради нисък брой тромбоцити
- Хирургичните рани могат да се инфектират, може да се появи необичаен секрет, изтичащ от хирургичните рани
- Промяна в цвета на кожата или поява на синини
- Усложнения при заздравяване на кожата след операции
- Високо кръвно налягане
- Болка или реакция на мястото на инжектиране
- Обрив или надигнат сърбящ обрив (уртикария)
- Анорексия (загуба на апетит)
- Болка в ставите
- Високи нива на кръвни ензими при кръвни изследвания, които свидетелстват за поражение или натоварване на сърцето, мозъка или мускулната тъкан.
- Сухота в устата
- Мускулна слабост
- Болка в ухото
- Къркорене в червата

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 човека

- Остра бъбречна недостатъчност
- Хепатит (възпаление на черния дроб)
- Възпаление на хранопровода
- Възпаление на панкреаса (може да доведе до стомашни болки)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Припадък, поради силно понижаване на кръвното налягане

- Сърдечна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Учестен или неравномерен пулс
- Задух

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dynastat

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение преди разтваряне.

Препоръчително е Dynastat да се използва възможно най-скоро след смесването му с разтворител, въпреки че може да се съхранява при строго следване на инструкциите в края на листовката.

Инжекционният разтвор трябва да бъде бистра безцветна течност. **Ако има частици** в инжекционния разтвор или ако прахът или разтворът са променили цвета си, разтворът няма да се използва.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dynastat

- Активно вещество: парекоксиб (като парекоксиб натрий). Всеки флакон съдържа 40 mg парекоксиб като 42,36 mg парекоксиб натрий. При разтваряне с 2 ml разтворител, осигурява 20 mg/ml парекоксиб. След разтварянето с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) Dynastat съдържа приблизително 0,44 mEq натрий на флакон.
- Други съставки:
Прах
 Динатриев хидрогенфосфат
 Фосфорна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)

Разтворител
 Натриев хлорид
 Хлороводородна киселина или натриев хидроксид (за корекция на pH)
 Вода за инъекции.

Как изглежда Dynastat и какво съдържа опаковката

Dynastat се предлага под формата на бял до почти бял прах.

Прахът се съдържа в безцветни стъклени флакони (5 ml) със запушалка, запечатани с алуминиева обкатка с лилаво отчупващо се капаче.

Разтворителят се съдържа в безцветни неутрални стъклени ампули (2 ml).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Белгия

Производител: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката: <{ДД/ГГГГ}><{месец ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Прилагане. Препоръчителната доза е 40 mg, приложена интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.), последвана при необходимост на всеки 6 до 12 часа от 20 mg или 40 mg, като не се надвишават 80 mg дневно. Интравенозната болус инжекция може да се приложи бързо и директно във вената или в съществуваща интравенозна система. Интрамускулната инжекция трябва да се приложи бавно и дълбоко в мускула (вж.по-долу инструкциите за разтваряне).

Клиничният опит с продължителност на лечението с Dynastat над три дни е ограничен.

Тъй като сърдечно-съдовият риск, свързан със специфичните инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2) може да се повиши с повишаване на дозата и продължителността на прилагане, трябва да се използва възможно най-кратко най-ниската ефективна дневна доза.

При постмаркетинговия опит с парекоксиб са съобщени случаи на тежка хипотония веднага след приложение на парекоксиб. Някои от тези случаи не са били съпроводени от други признаци на анафилаксия. Лекуващият лекар трябва да бъде подготвен за лечение на тежка хипотония.

Dynastat се прилага интрамускулно (i.m.) или интравенозно (i.v.). i.m. инжекция следва да се въведе бавно и дълбоко в мускула, а i.v. болус инжекция може да бъде въведена бързо и директно във вената или чрез съществуващата интравенозна система.

Приложение различно от интравенозно или интрамускулно

Начини на приложение, различни от интравенозно или интрамускулно приложение (напр.интраартикуларно, интратекално), не са проучени и не трябва да се използват.

Разтворители за реконституиране

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Той може да се реконституира само с един от следните разтворители:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза или
- инжекционен/инфузионен разтвор на 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза

Следните разтвори **не може** да се използват за реконституиране:

- Употребата на инжекционен разтвор Рингер Лактат или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат за реконституиране ще предизвика преципитиране на парекоксиб от разтвора и поради това **не се препоръчва**.
- Употребата на стерилна вода за инжекции за реконституиране не се препоръчва, тъй като полученият разтвор **не е** изотоничен.

Процес на разтваряне

Да се използва асептичен метод за реконституиране на лиофилизирания парекоксиб (под форма на парекоксиб натрий).

40 mg флакон: Отстранете лилавото отчупващо се капаче, за да се открие централната част на гумената тапа на флакона с 40 mg парекоксиб. Изтеглете със стерилна игла и спринцовка 2 ml от подходящия разтворител и вкарайте иглата през централната част на гумената тапа, като прехвърлите разтворителя във флакона с 40 mg парекоксиб.

Разтворете праха напълно с леки въртеливи движения и проверете реконституирания продукт преди употреба.

Реконституираният разтвор не трябва да се използва, ако е с променен цвят или мътен или се виждат неразтворени частици.

Цялото съдържание на флакона трябва да бъде изтеглено за едно прилагане. Ако е необходима доза по-ниска от 40 mg, излишъкът от лекарството трябва да се изхвърли.

Съвместими разтвори за i.v. вливане

Dynastat не трябва да се смесва с друго лекарство по време на реконституиране или инжектиране, тъй като комбинирането на Dynastat в разтвор с друг лекарствен продукт може да предизвика преципитиране. При пациенти, при които се използва същата i.v. система, доставяща друго лекарство, i.v. системата трябва да бъде адекватно промита преди и след инжектирането на Dynastat с разтвор, за който е известно, че е съвместим.

След реконституирането с подходящия разтворител Dynastat може единствено да бъде инжектиран в i.v., i.m. или i.v. система, доставяща един от следните разтвори:

- 9 mg/ml (0,9%) инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза
- инжекционен/инфузионен разтвор на 4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) глюкоза или
- инжекционен разтвор Рингер Лактат

Не се препоръчва инжектирането на реконституирания продукт в i.v. система, доставяща разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) в инжекционен разтвор Рингер Лактат или други i.v. течности, които не са описани в този раздел, тъй като може да предизвика преципитация от разтвора.

Разтворът е само за еднократно приложение и не трябва да се съхранява в хладилник или фризер.

Химичната и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор, който не трябва да се поставя в хладилник или да се замразява, е доказана за 24 часа при 25°C. Така 24 часа се счита за максимален срок на годност на реконституирания продукт. Въпреки това, поради важността на риска от микробни инфекции за инжекционните продукти, реконституираният продукт трябва да бъде използван незабавно, освен ако реконституирането не се е извършило в контролирани и валидирани асептични условия. Ако не са изпълнени тези изисквания, времето и условията за съхранение след реконституирането до момента на употреба са отговорност на лицето, което го използва и не би трябвало да бъдат повече от 12 часа при 25°C.