

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynastat 20 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 20 mg parekoksybu (w postaci soli sodowej parekoksybu). Po rozpuszczeniu uzyskuje się stężenie 20 mg/ml parekoksybu w roztworze. Każdy 1 ml rozpuszczonego proszku zawiera 20 mg parekoksybu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę.

Po rozpuszczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) produkt Dynastat zawiera w przybliżeniu 0,22 mmol sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz Punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek w kolorze od białego do zbliżonego do bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do krótkotrwałego leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 40 mg leku podawana dożylnie (iv.) lub domięśniowo (im.), a następnie co 6 – 12 godzin 20 mg lub 40 mg w zależności od potrzeb, nie więcej niż 80 mg/dobę.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz z czasem leczenia wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz ich dawką, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu przez jak najkrótszy czas. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat powyżej trzech dni jest ograniczone.

Stosowanie w skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi:

Opioidowe leki przeciwbólowe można stosować jednocześnie z parekoksybem podawanym w dawkach opisanych powyżej. We wszystkich badaniach klinicznych parekoksyb podawano w stałych odstępach czasu, a opioidy na żądanie.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jednak u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg leczenie produktem Dynastat należy rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (≥ 10 w skali Child-Pugh), dlatego stosowanie produktu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (5-6 w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie produktem Dynastat należy wprowadzać ostrożnie i rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub narażonych na retencję płynów, podawanie parekoksylu należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki (20 mg), czynność nerek należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2). W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności parekoksylu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania parekoksylu u tych pacjentów.

Sposób podawania

Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego. Wstrzyknięcie domięśniowe należy wykonać powoli i głęboko do mięśnia. Wskazówki dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Z uwagi na fakt, że po połączeniu produktu Dynastat z innymi produktami leczniczymi może wytrącić się osad, nie należy go mieszać z innymi produktami podczas rozpuszczania lub wykonywania wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów, u których zaistnieje konieczność użycia tego samego dostępu żylnego do podania innego produktu leczniczego, należy go dokładnie przepłukać roztworem o znanej zgodności przed i po podaniu produktu Dynastat.

Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, przez który podaje się następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wprowadzanie produktu do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do infuzji niewymienione powyżej **nie** jest zalecane, gdyż może to spowodować wytrącanie się osadu z roztworu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka reakcja alergiczna każdego typu, zwłaszcza objawy skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy w wywiadzie lub stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Czynny wrzód trawienny lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Pacjenci, u których wystąpił skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy w jamie nosowej, obrzęk naczyniowo-ruchowy, pokrzywka lub inna reakcja alergiczna po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Trzeci trymestr ciąży oraz okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub ≥ 10 w skali Child-Pugh).

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II – IV).

Leczenie bólu po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Dynastat oceniano u pacjentów po zabiegach: chirurgii szczękowej, ortopedycznych, ginekologicznych (głównie histerektomia), oraz pomostowania tętnic wieńcowych. Doświadczenie ze stosowaniem parekoksybu po innych zabiegach takich, jak np. zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego, czy zabiegi urologiczne jest ograniczone.

Nie badano innych poza dożylną i domięśniową dróg podania, dlatego nie należy stosować innych dróg podania produktu (np. dostawowo, dokanałowo).

Ze względu na możliwość wystąpienia nasilenia działań niepożądanych po zastosowaniu większych dawek parekoksybu, innych inhibitorów COX-2 i niesteroidowych leków przeciwzapalnych po zwiększeniu dawki należy ocenić skuteczność leczenia parekoksybem. W przypadku, kiedy nie ma zwiększenia skuteczności leczenia należy rozważyć inne możliwości terapii (patrz punkt 4.2). Dane kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat przez okres dłuższy niż trzy dni są ograniczone.

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych poniżej narządów wewnętrznych, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, dlatego uznaje się go zasadniczo za „wolny od sodu”.

Układ krążenia

Przewlekłe podawanie inhibitorów COX-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania sercowo-naczyniowych i zakrzepowych działań niepożądanych. Wielkość ryzyka towarzyszącego przyjęciu pojedynczej dawki nie jest znana, nie ustalono też szczegółowo jaki czas trwania leczenia wiąże się ze zwiększeniem tego ryzyka.

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące), mogą być leczeni parekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem w razie wystąpienia oznak nasilenia się swoistych objawów klinicznych u tych pacjentów. Produktu Dynastat nie badano u osób poddawanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń serca innymi niż zabiegi pomostowania tętnic wieńcowych. Badania nad typami zabiegu chirurgicznego innymi niż

wymienione powyżej obejmowały wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do klasy I-III wydolności fizycznej wg ASA (Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego).

Kwas acetylosalicylowy (aspiryna) oraz inne leki z grupy NLPZ

Inhibitory COX-2 nie mogą zastąpić kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) w profilaktyce schorzeń zakrzepowo-zatorowych naczyń wieńcowych ze względu na brak działania przeciwplatek. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwplatek (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie warfarynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe i Dynastat (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania parekoksybu z innymi niezawierającymi kwasu acetylosalicylowego lekami NLPZ.

Produkt Dynastat może maskować gorączkę i inne objawy zapalenia (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano pojedyncze przypadki zaostrzenia zakażeń tkanek miękkich podczas stosowania NLPZ oraz produktu Dynastat (dane z badań przedklinicznych) (patrz punkt 5.3). Dlatego należy zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy zakażenia rany pooperacyjnej u pacjentów otrzymujących produkt Dynastat po zabiegach chirurgicznych.

Wpływ na przewod pokarmowy

U pacjentów leczonych parekoksybem występowały powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia). Powikłania te prowadziły w niektórych przypadkach do zgonu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy największego ryzyka rozwoju powikłań wywołanych stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych; pacjentów w wieku podeszłym, stosujących jednocześnie inne leki z grupy lub kwas acetylosalicylowy (aspiryna), lub u pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Do dalszego zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (choroby wrzodowej lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego) dochodzi, jeśli parekoksyb jest stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (aspiryną) (nawet wtedy, kiedy jest on przyjmowany w małych dawkach).

Reakcje dotyczące skóry

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym rumienia wielopostaciowego, złuszczonego zapalenia skóry i zespołu Stevensa-Johnsona (niektóre z nich zakończone zgonem), u pacjentów otrzymujących parekoksyb. Ponadto, po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących waldekoksyb zgłaszano martwicę toksyczno-rozplywną naskórka zakończoną zgonem; tego typu reakcji nie można wykluczyć po zastosowaniu parekoksybu (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Należy podjąć odpowiednie środki w celu zapewnienia kontroli pacjentów w kierunku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich objawów skórnych np. dodatkowe konsultacje. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności zgłaszania lekarzowi wystąpienia każdego nagłego objawu skórny.

Należy przerwać stosowanie parekoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości. Częstość występowania poważnych skórnych działań niepożądanych jest taka sama w przypadku stosowania NLPZ włączając selektywne inhibitory COX-2 jak innych produktów leczniczych. Natomiast częstość występowania ciężkich objawów skórnych w przypadku stosowania waldekoksybu (aktywnego metabolitu parekoksybu) jest prawdopodobnie większa niż innych selektywnych inhibitorów COX-2. Pacjenci z alergią na sulfonamidy w wywiadzie mogą być bardziej narażeni na występowanie reakcji skórnych (patrz punkt 4.3). Pacjenci bez nadwrażliwości na sulfonamidy w wywiadzie również mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji skórnych.

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu waldekoksybu i parekoksybu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, mających w wywiadzie reakcje alergiczne na sulfonamidy (patrz punkt 4.3). W przypadku wystąpienia pierwszych oznak reakcji z nadwrażliwości należy przerwać podawanie parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego, które wystąpiły wkrótce po podaniu parekoksybu. W niektórych przypadkach niedociśnienie tętnicze występowało bez innych objawów anafilaksji. Lekarz powinien być przygotowany do udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Zatrzymanie płynów, obrzęki, zaburzenia nerek i dróg moczowych

U niektórych pacjentów stosujących parekoksyb obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych o udokumentowanym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn. W związku z tym produkt Dynastat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, istniejącymi obrzękami lub innymi stanami sprzyjającymi zatrzymaniu płynów, lub nasilanymi w wyniku zatrzymania płynów, w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów z innymi przyczynami narażonych na zwiększone ryzyko hipowolemii. W przypadku objawów klinicznych wskazujących na pogorszenie stanu u tych pacjentów konieczne jest podjęcie odpowiednich środków, które mogą obejmować przerwanie stosowania parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano wystąpienie ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących parekoksyb (patrz punkt 4.8). Hamowanie syntezy prostaglandyn może powodować pogorszenie czynności nerek oraz zatrzymywanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podając produkt Dynastat pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2), nadciśnieniem tętniczym, lub u pacjentów z chorobami serca, wątroby lub w innych schorzeniach predysponujących do retencji płynów.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem Dynastat u pacjentów odwodnionych. W takich przypadkach, przed rozpoczęciem leczenia produktem Dynastat zaleca się nawodnienie pacjentów.

Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), parekoksyb może spowodować wystąpienie nadciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego. Oba przypadki mogą przyczynić się do zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Parekoksyb należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na początku leczenia parekoksybem i podczas jego trwania konieczne jest ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego. W przypadku stwierdzenia istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy ostrożnie stosować produkt Dynastat u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Należy monitorować leczenie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia produktem Dynastat u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. W związku z tym u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować czas protrombinowy INR, szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki (patrz punkt 4.4).

Produkt Dynastat nie ma wpływu na hamowanie przez kwas acetylosalicylowy agregacji płytek ani na czas krwawienia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Dynastat można podawać jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg). W badaniach klinicznych, tak jak po stosowaniu innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego po stosowaniu parekoksybu jednocześnie z małymi dawkami kwasu

acetylosalicylowego (aspiryny) w porównaniu z parekoksybem stosowanym w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Nie zaobserwowano różnic w farmakodynamice heparyny (czas kaolinowo - kefalinowy) zastosowanej oddzielnie lub jednocześnie z solą sodową parekoksybu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą zmniejszać skuteczność działania diuretyków i leków przeciwnadciśnieniowych. Podobnie jak w przypadku NLPZ, podczas jednoczesnego stosowania parekoksybu z inhibitorami konwertazy angiotensyny może zwiększyć się ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Sugerowano, że leczenie skojarzone NLPZ i cyklosporyną lub takrolimusem zwiększa działanie nefrotoksyczne cyklosporyny i takrolimusu. Podczas równoczesnego podawania parekoksybu i któregośkolwiek z tych leków, należy monitorować czynność nerek.

Można podawać produkt Dynastat jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. W badaniach klinicznych podczas leczenia skojarzonego zauważono istotne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na opioidy podawane na żądanie.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu)

Parekoksyb jest szybko hydrolizowany do czynnego metabolitu – waldekoksybu. Badania u ludzi wykazały, że metabolizm waldekoksybu odbywa się głównie za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 oraz 2C9.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z flukonazolem (inhibitorem CYP2C9) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz C_{max} o odpowiednio 62% i 19%. Dlatego u pacjentów równocześnie leczonych flukonazolem należy zmniejszyć dawkę parekoksybu.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz C_{max} o odpowiednio 38% i 24%. Modyfikacja dawki soli sodowej parekoksybu nie jest na ogół konieczna u pacjentów otrzymujących jednocześnie ketokonazol.

Nie badano wpływu na indukcję enzymów. Metabolizm waldekoksybu może być szybszy, gdy jednocześnie stosuje się go z induktorami enzymatycznymi takimi jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy deksametazon.

Wpływ parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu) na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leczenie waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) wywołało 3-krotne zwiększenie stężenia deksmetorfanu (substratu CYP 2D6) w surowicy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat i innych produktów leczniczych metabolizowanych w przeważającym stopniu przez CYP2D6 oraz mających wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon, metoprolol).

Ekspozycja osocza na omeprazol (substrat CYP 2C19) wzrastała o 46 %, jeśli podawano go w dawce 40 mg na dobę jednocześnie z waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni). Ekspozycja osocza na waldekoksyb nie uległa zmianie. Dane te wskazują, że waldekoksyb może hamować CYP2C19, pomimo że nie jest metabolizowany przez ten izoenzym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są substratami CYP2C19 (np. fenytoina, diazepam czy imipramina).

W badaniach interakcji z innymi lekami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących domięśniowo cotygodniowe dawki metotreksatu, podawany doustnie waldekoksyb

(40 mg dwa razy na dobę) nie miał istotnego klinicznie wpływu na stężenie metotreksatu w osoczu. Tym niemniej należy rozważyć potrzebę monitorowania toksyczności metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z waldekoksybem.

Podawanie waldekoksybu razem z litem powodowało znaczne zmniejszenie klirensu litu w surowicy (25%) oraz klirensu nerkowego (30%), prowadząc do zwiększenia ekspozycji surowicy na lit o 34% w porównaniu ze stosowaniem samego litu. Stężenia litu w surowicy muszą być ściśle monitorowane podczas rozpoczynania lub zmian leczenia parekoksybem u pacjentów otrzymujących lit.

Równoczesne podawanie waldekoksybu z glibenklamidem (substrat CYP 3A4) nie wpływa ani na farmakokinetykę (stężenia w osoczu), ani na farmakodynamikę (stężenia glukozy i insuliny we krwi) glibenklamidu.

Dożylne środki anestetyczne: Jednoczesne podawanie dożylne 40 mg parekoksybu z propofolem (substrat CYP 2C9) oraz midazolamem (substrat CYP 3A4) nie wpływało ani na farmakokinetykę (metabolizm i ekspozycja osocza), ani na farmakodynamikę (wpływ na EEG, testy psychomotoryczne oraz ustąpienie sedacji) propofolu oraz midazolamu podanych dożylnie. Dodatkowo stwierdzono, że leczenie skojarzone waldekoksybem i doustnie podawanym midazolamem nie miało klinicznie istotnego wpływu na wątrobowy i jelitowy metabolizm midazolamu przebiegający z udziałem CYP 3A4. Dożylne podawanie parekoksybu w dawce 40 mg nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę podawanych dożylnie fentanylu i alfentanylu (substratów CYP 3A4).

Wziewne środki anestetyczne: Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z innymi lekami. W badaniach u pacjentów chirurgicznych nie obserwowano cech interakcji farmakodynamicznej pomiędzy wziewnymi środkami anestetycznymi, takimi jak izofluran oraz podtlenek azotu, oraz parekoksybem podawanym przedoperacyjnie (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podejrzewa się, że podanie parekoksybu w ostatnim trymestrze ciąży powoduje poważne wady wrodzone, ponieważ podobnie jak inne inhibitory prostaglandyn, może powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego lub atonię macicy (patrz punkt 4.3, 5.1 i 5.3).

Produkt Dynastat jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3) w ostatnim trymestrze ciąży.

Dynastat nie jest zalecany u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.4, 5.1 i 5.3).

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania parekoksybu u kobiet w ciąży lub w czasie porodu. Badania na zwierzętach wykazały jego toksyczny wpływ na procesy rozrodu (patrz punkt 5.1 i 5.3). Nieznane jest potencjalne zagrożenie dla ludzi. Nie należy podawać produktu Dynastat w okresie dwóch pierwszych trymestrów ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (tj. potencjalne korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu).

Karmienie piersią

Parekoksyb, waldekoksyb (aktywny metabolit parekoksybu) oraz działający aktywnie metabolit waldekoksybu przenikają do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy waldekoksyb przenika do mleka matki u ludzi. Nie wolno podawać produktu Dynastat kobietom karmiącym piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których po podaniu produktu Dynastat wystąpiły zaburzenia równowagi, zawroty głowy lub senność nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym produktu Dynastat są nudności. Najpoważniejsze działania niepożądane występują niezbyt często bądź rzadko i należą do nich działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego i ciężkie niedociśnienie tętnicze, a także działania niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i ciężkie reakcje skórne. Stosowanie produktu Dynastat u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zdarzenia sercowo-naczyniowe/ zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego, udar/przejęciowy napad niedokrwieny, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; patrz punkty 4.3 i 5.1), głębokie zakażenia chirurgiczne i powikłania gojenia się rany mostka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali parekoksylb (N=5 402) w 28 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu określono jako częstość nieznaną, ponieważ na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z terminologią MedDRA i według ich zmniejszającego się nasilenia.

| <i>Bardzo często</i> ($\geq 1/10$) | <i>Często</i> ($\geq 1/100, < 1/10$) | <i>Niezbyt często</i> ($\geq 1/1000, < 1/100$) | <i>Rzadko</i> ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) | <i>Częstość nieznaną</i> |
|--|---|---|---|--|
| <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> | | | | |
| | Zapalenie gardła, zapalenie wyrostka zębodołowego (suchy zębodół) | Patologiczny wyciek surowiczy z rany mostka, zakażenie rany | | |
| <u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> | | | | |
| | Niedokrwistość po zabiegu chirurgicznym | Trombocytopenia | | |
| <u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> | | | | |
| | | | Reakcja rzekomo-anafilaktyczna | |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> | | | | |
| | Hipokaliemia | Hiperglikemia, anoreksja | | |
| <u>Zaburzenia psychiczne</u> | | | | |
| | Pobudzenie, bezsenność | | | |
| <u>Zaburzenia układu nerwowego</u> | | | | |
| | Ośłabienie czucia, zawroty głowy | Choroby naczyń mózgowych | | |
| <u>Zaburzenia ucha i błędnika</u> | | | | |
| | | Ból ucha | | |
| <u>Zaburzenia serca</u> | | | | |
| | | Zawał mięśnia sercowego, bradykardia | | Zapaść naczyniowa, zastooinowa niewydolność serca, tachykardia |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| <u>Zaburzenia naczyniowe</u> | | | | |
| | Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze | Nadciśnienie tętnicze (nasilenie), niedociśnienie ortostatyczne | | |
| <u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u> | | | | |
| | Niewydolność oddechowa | Zator tętnicy płucnej | | Duszność |
| <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> | | | | |
| Nudności | Ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów | Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieprawidłowe objawy osłuchowe w obrębie jamy brzusznej | Zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, obrzęk jamy ustnej (obrzęk okołoustny) | |
| <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> | | | | |
| | Świąd, nadmierne pocenie się | Wybroczyny, wysypka, pokrzywka | | Zespół Stevensa - Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry |
| <u>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</u> | | | | |
| | Bóle pleców | Bóle stawów | | |
| <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u> | | | | |
| | Skąpomocz | | Ostra niewydolność nerek | Niewydolność nerek |
| <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> | | | | |
| | Obrzęk obwodowy | Astenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia | | Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczyńioruchowy |
| <u>Badania diagnostyczne</u> | | | | |
| | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), aminotransferazy asparaginianowej (GOT) i amino-transferazy alaninowej (GPT), zwiększenie stężenia całkowitego azotu mocznikowego (BUN) | | |
| <u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u> | | | | |
| | | Powikłania po zabiegach (dotyczące skóry) | | |

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie toksycznego martwiczego oddzielania naskórka związanego ze stosowaniem waldekoksybu, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania parekoksybu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, rzadko zgłaszano występowanie następujących, ciężkich działań niepożądanych, takich jak skurcz oskrzeli i zapalenie wątroby, związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania produktu Dynastat.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszane przypadki przedawkowania parekoksybu były związane z reakcjami niepożądanymi, które zostały opisane po stosowaniu zalecanych dawek parekoksybu.

W przypadku przedawkowania pacjenci powinni otrzymać leczenie objawowe i podtrzymujące. Hemodializa nie usuwa waldekoksybu. Wymuszona diureza lub alkalizacja moczu mogą być nieskuteczne z powodu silnego wiązania waldekoksybu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, Koksyby, kod ATC: M01AH04

Parekoksyb jest prolekiem waldekoksybu. Waldekoksyb jest wybiórczym inhibitorem cyklooksygenazy – 2 (COX-2) w zakresie dawek klinicznych. Cyklooksygenaza odpowiada za wytwarzanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy COX, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych. Uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Uważa się, że COX-2 wpływa na owulację i zagnieżdżenie oraz zamknięcie przewodu tętniczego Botalla, oraz wpływa na ośrodkowy układ nerwowy (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może odgrywać również rolę w gojeniu się wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczających wrzody żołądka, ale nie wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu.

Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi. Znaczenie kliniczne tego mechanizmu działania nie zostało jeszcze ustalone.

Skuteczność produktu Dynastat ustalono w przeprowadzonych badaniach oceniających ból po zabiegach chirurgii szczękowej, ginekologicznych (histerektomia), ortopedycznych (protezooplastyka kolana i stawu biodrowego) i po pomostowaniu tętnic wieńcowych. Początek odczuwalnego działania przeciwbólowego występował po 7 – 13 minutach, klinicznie znaczące działanie przeciwbólowe występowało po 23 – 29 minutach, natomiast maksymalna skuteczność w ciągu 2 godzin od podania dożylnego lub domięśniowego 40 mg produktu Dynastat w pojedynczej dawce. Siła działania przeciwbólowego dawki 40 mg była porównywalna z działaniem ketorolaku w dawce 60 mg domięśniowo lub 30 mg dożylnie. Po pojedynczej dawce, czas działania przeciwbólowego był zależny od dawki i od klinicznego modelu bólu, i utrzymywał się od 6 do ponad 12 godzin.

Zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy:

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną i placebo, dotyczącym zabiegów ortopedycznych oraz z zakresu chirurgii ogólnej (n=1050), pacjentom poza standardowo stosowanymi lekami, w tym opioidami w dawkach kontrolowanych przez pacjenta, podawano Dynastat drogą pozajelitową w

dawce początkowej 40 mg iv., a następnie 20 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 72 godziny. Podczas stosowania produktu Dynastat dawkę opioidów w drugiej i trzeciej dobie zmniejszono o 7,2 mg oraz 2,8 mg (odpowiednio 37% i 28%). Redukcji dawek opioidów towarzyszyło istotne zmniejszenie liczby zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych opioidów. Wykazano dodatkowy efekt przeciwbólowy w porównaniu ze stosowaniem samych opioidów. Dodatkowe badania dotyczące innych zabiegów chirurgicznych dostarczyły podobnych wyników. Nie ma danych, które wskazywałyby na mniejszą liczbę działań niepożądanych podczas terapii skojarzonej parekoksybem i opioidami w porównaniu z leczeniem skojarzonym placebo i opioidami.

Badania w obrębie przewodu pokarmowego:

W krótkoterminowych (7 dni) badaniach przeprowadzonych u zdrowych osób młodych oraz w podeszłym wieku (≥ 65 lat) przyjmujących produkt Dynastat, częstość stwierdzanych endoskopowo nadżerek oraz owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy wynosiła 5 - 21% i była większa niż w grupie placebo (5-12%), ale statystycznie znamiennej niż obserwowanej po NLPZ (66-90%).

Badania bezpieczeństwa stosowania w bólu pooperacyjnym po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych:

Badania te były prowadzone dodatkowo do rutynowego monitorowania działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ekspertów. Przeprowadzono dwa badania z zastosowaniem placebo, w których pacjenci otrzymywali parekoksyb przez co najmniej 3 dni i następnie doustny waldekoksyb, przez łączny okres 10 – 14 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali standardowe leczenie przeciwbólowe przez czas podawania leków.

Pacjenci otrzymali małe dawki kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) przed randomizacją i podczas trwania obu badań.

W pierwszym badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano działanie parekoksybu podawanego dożylnie w dawce 40 mg dwa razy na dobę przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksybu w dawce 40 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca parekoksyb/ waldekoksyb) (n=311) lub placebo/ placebo (n=151) w trwającym 14 dni badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo. Oceniano dziewięć założonych z góry kategorii działań niepożądanych (zakrzepowo – zatorowe ze strony układu krążenia, zapalenie osierdzia, pojawienie się lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, niewydolność lub upośledzenie czynności nerek, powikłania owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, poważne krwawienia poza przewodem pokarmowym, zakażenia, powikłania ze strony płuc niebędące zakażeniami oraz zgon). Obserwowano znacząco więcej działań niepożądanych ($p < 0,05$) ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (zawał serca, niedokrwienie, epizod niedokrwienia mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w grupie leczonej parekoksybem / waldekoksybem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo podczas podawania leku do dostępu żylnego (odpowiednio 2,2% i 0,0%) i przez cały okres trwania badania (odpowiednio 4,8% i 1,3%). Powikłania chirurgiczne (głównie powikłania gojenia się rany mostka) były obserwowane ze zwiększoną częstotliwością w grupie otrzymującej parekoksyb/ waldekoksyb.

W drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano cztery z góry założone kategorie działań niepożądanych (ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowe, zaburzenie funkcji / niewydolność nerek, owrzodzenie lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, powikłania gojenia rany operacyjnej). Po 24 godzinach po operacji pomostowania tętnic wieńcowych pacjentów przydzielano losowo do następujących grup: parekoksyb w dawce początkowej 40 mg dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (20 mg, co 12 godz.) (n=544) przez pozostałe 10 dni leczenia; placebo dożylnie, a następnie waldekoksyb doustnie (n=544); lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=548). W grupie otrzymującej parekoksyb / waldekoksyb było znacząco więcej ($p=0,033$) działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (2,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo (0,5%). Leczenie placebo/ waldekoksybem było również związane z większym ryzykiem wystąpienia zakrzepowo – zatorowych działań niepożądanych ze strony układu krążenia w porównaniu z placebo, jednak ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Trzy z sześciu takich działań w tej grupie pojawiły się podczas

stosowania placebo, pacjenci ci nie otrzymali waldekoksybu. Z góry założone działania niepożądane, które pojawiły się z największą częstotliwością należą do kategorii powikłań chirurgicznych, włączając głębokie zakażenia chirurgiczne oraz powikłania gojenia się rany mostka.

Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi lek i placebo w żadnej innej z góry założonej grupie działań niepożądanych (zaburzenie funkcji nerek, niewydolność nerek, owrzodzenia górnej części przewodu pokarmowego, powikłania rany operacyjnej).

Chirurgia ogólna:

W dużym (N=1050) badaniu u pacjentów po operacjach ortopedycznych lub zabiegach chirurgicznych podawano początkowo 40 mg parekoksybu dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. (n=525) przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (w dawce 20 mg co 12 godz.) (n=525) przez pozostałe 10 dni leczenia, lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=525). Nie stwierdzano znaczących różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa, włączając w to te same cztery, z góry założone grupy działań niepożądanych, które były przyjęte w opisanym powyżej drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych.

Badania czynności płytek krwi:

Dynastat podawany w dawce 20 mg lub 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał wpływu na agregację płytek lub czas krwawienia u osób młodych, oraz w wieku podeszłym (≥ 65 lat), ocenianych w szeregu małych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem wielorazowych dawek tego leku. U osób młodych Dynastat w dawce 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na hamowanie funkcji płytek spowodowane kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym lub domięśniowym parekoksyb jest szybko przekształcany w waldekoksyb - farmakologicznie aktywną substancję, w wyniku hydrolizy enzymatycznej w wątrobie.

Wchłanianie

Ekspozycja na waldekoksyb po podaniu pojedynczej dawki produktu Dynastat, mierzona zarówno jako pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC), jak również jako stężenie maksymalne (C_{max}), w zakresie dawek terapeutycznych ma w przybliżeniu przebieg liniowy. AUC oraz C_{max} zmieniają się liniowo po zastosowaniu leku dwa razy na dobę w zakresie do dawki 50 mg podanej dożylnie i do dawki 20 mg podanej domięśniowo.

Stan równowagi stężenia waldekoksybu w osoczu występował w ciągu 4 dni od rozpoczęcia stosowania leku dwa razy na dobę.

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg parekoksybu, C_{max} waldekoksybu występuje po około 30 minutach po podaniu dożylnym oraz po 1 godzinie po podaniu domięśniowym. Podanie iv. oraz im. waldekoksybu powodowało podobną ekspozycję na waldekoksyb, co wykazano określając wartości AUC i C_{max} . Podanie iv. oraz im. parekoksybu powodowało podobną ekspozycję na parekoksyb co wykazano określając wartości AUC i C_{max} . Średnia wartość C_{max} parekoksybu po podaniu domięśniowym była niższa w porównaniu do wartości osiąganą po bolusie dożylnym, co jest związane z wolniejszym pozanaczyniowym wchłanianiem po podaniu domięśniowym. Nie ma to znaczenia klinicznego, ponieważ wartości C_{max} waldekoksybu są porównywalne po podaniu zarówno domięśniowym, jak i dożylnym parekoksybu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji waldekoksybu po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 55 l.

W zakresie stężeń osiąganych po podaniu największej zalecanej dawki – 80 mg/dobę lek wiąże się z białkami osocza w około 98%. Waldekoksyb, ale nie parekoksyb, w znacznym stopniu przenika do erytrocytów.

Metabolizm

Parekoksyb jest *in vivo* szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do waldekoksybu i kwasu propionowego, przy okresie półtrwania wynoszącym 22 minuty. Eliminacja waldekoksybu odbywa się

w wątrobie poprzez wiele szlaków metabolicznych z udziałem izoenzymów cytochromu P-450 (CYP) 3A4 i CYP2C9, jak również na drodze glukuronidacji grupy sulfonamidowej (około 20%). Hydroksylowany (za pośrednictwem układu CYP) metabolit waldekoksybu, występujący w ludzkim osoczu, jest aktywnym inhibitorem COX-2. Stanowi on około 10% stężenia waldekoksybu; z powodu jego niewielkiego stężenia nie oczekuje się istotnego klinicznego działania tego metabolitu po zastosowaniu dawek terapeutycznych parekoksybu.

Wydalanie

Waldekoksyb jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego i mniej niż 5 % niezmienionego leku odzyskuje się w moczu. W moczu nie wykrywa się niezmienionego parekoksybu, natomiast w próbkach kału stwierdza się jedynie jego śladowe ilości. Około 70% podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów. Klirens osoczowy (C_p) waldekoksybu wynosi około 6 l/h. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) waldekoksybu po dożylnym lub domięśniowym podaniu parekoksybu wynosi około 8 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych i w badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze podawano produkt Dynastat 335 pacjentom w podeszłym wieku (65-96 lat). U zdrowych osób w wieku podeszłym klirens waldekoksybu po podaniu doustnym był zmniejszony, co zwiększało ich ekspozycję na waldekoksyb w osoczu o około 40%, w porównaniu z młodymi i zdrowymi osobami. Przy przeliczeniu na masę ciała, ekspozycja na waldekoksyb w osoczu w stanie równowagi jego stężenie była u kobiet w podeszłym wieku o 16% większa niż u mężczyzn w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek, którym podawano dożylnie 20 mg produktu Dynastat, parekoksyb był szybko usuwany z osocza. Z uwagi na niewielką rolę, jaką pełnią nerki w procesie wydalania waldekoksybu, nie wykryto żadnych zmian klirensu nawet u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jak również u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na szybkość metabolizowania parekoksybu do waldekoksybu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie należy rozpoczynać dawką o połowę mniejszą od zalecanej dawki produktu Dynastat, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg, ponieważ ekspozycja na waldekoksyb jest u tych pacjentów ponad dwukrotnie większa (130%). Nie stosowano leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi w oparciu o standardowe badania farmakologiczne bezpieczeństwa lub badania toksyczności po wielokrotnym podawaniu, w których ekspozycja na parekoksyb była dwukrotnie większa od maksymalnej ekspozycji u ludzi.

Jednak w badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu psom i szczurom układowa ekspozycja na waldekoksyb (aktywny metabolit parekoksybu) wynosiła około 0,8 wartości układowej ekspozycji u osób w podeszłym wieku przyjmujących największą zalecaną dawkę leczniczą 80 mg/ dobę. Większe dawki związane były z nasileniem i przedłużonym gojeniem zakażeń skóry, działaniem prawdopodobnie mającym związek z hamowaniem COX-2.

W badaniach nad toksycznością rozrodu u królików, u których stosowano dawki niewykazujące objawów toksycznych dla matek występowały straty poimplantacyjne, resorpcje i zmniejszenie przyrostów masy ciała płodów. Nie stwierdzono wpływu parekoksybu na płodność samic lub samców szczurów.

Nie badano działania parekoksybu w późnym okresie ciąży oraz w okresie przed- i pourodzeniowym. Po podaniu parekoksybu dożylnie w pojedynczej dawce karmiącym samicom szczurów, stężenia - parekoksybu, waldekoksybu i aktywnego metabolitu waldekoksybu w mleku matek były podobne to stężenia występujących w osoczu matek.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego parekoksybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorofosforan disodu

Kwas fosforowy i (lub) wodorotlenek sodu (do uzyskania odpowiedniego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

Nie należy podawać produktu Dynastat w jednej strzykawce z opioidami.

Nie zaleca się używania roztworu Ringera z mleczanami lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy w roztworze Ringera z mleczanami do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to wytrącanie się parekoksybu z roztworu.

Nie jest zalecane używanie wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

Produktu Dynastat nie należy podawać do dostępu żylnego, przez który podano jakikolwiek inny produkt leczniczy. Dostęp żylny musi być odpowiednio przepłukany przed i po podaniu produktu Dynastat roztworem o znanej zgodności (patrz punkt 6.6.).

Wprowadzanie produktu do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do wlewu dożylnego niewymienione w punkcie 6.6 nie jest zalecane, gdyż może to spowodować wytrącanie się osadu z roztworu.

6.3 Okres ważności

Okres ważności nierozpuszczonego produktu wynosi 3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu do 24 godzin w temperaturze 25°C, natomiast nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce. Dlatego uznaje się, że maksymalny okres ważności gotowego rozpuszczonego produktu wynosi 24 godziny. Niemniej, ze względu na istotne mikrobiologiczne ryzyko zakażenia, gotowy sporządzony produkt należy zużyć natychmiast, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli takie wymogi nie są spełnione, roztwór nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a odpowiedzialność za decyzję dotyczącą czasu i warunków przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka szklana (2 ml) typu I z laminowanym korkiem z gumy butylowej, zamknięta aluminiową uszczelką i żółtą, polipropylenową nasadką typu flip-off do zerwania.

Dynastat jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dynastat musi być rozpuszczony przed podaniem. Dynastat nie zawiera środków konserwujących. Roztwór należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki.

Rozpuszczalniki

Jedynymi dopuszczalnymi rozpuszczalnikami do przygotowania wstrzyknięcia są:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/ do infuzji
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji.

Przygotowanie roztworu

Należy zachować zasady aseptyki rozpuszczając liofilizowany proszek (parekoksyb).

Usunąć żółtą nasadkę, odstaniając środkową część gumowego korka fiolki 20 mg z parekoksybem. Nabrać 1 ml właściwego rozpuszczalnika z ampułki, używając sterylnej igły i strzykawki. Następnie wstrzyknąć rozpuszczalnik do 20 mg fiolki z proszkiem przez środkową część jej gumowego korka. Całkowicie rozpuścić proszek delikatnie potrząsając. W celu wykonania wstrzyknięcia należy nabrać całą zawartość fiolki.

Po rozpuszczeniu, roztwór powinien być przezroczysty. Roztwór należy obejrzyć, czy nie ma nierozpuszczonych zanieczyszczeń albo zmiany zabarwienia przed podaniem. Nie należy stosować roztworu, jeżeli zauważy się zmianę zabarwienia, zmętnienie lub nierozpuszczone zanieczyszczenia. Dynastat należy podać w ciągu 24 godzin po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.3), w przeciwnym przypadku należy go zniszczyć.

Sporządzony roztwór jest izotoniczny.

Zgodność z roztworami podawanymi przez dostęp żylny

Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/209/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 22 Marzec 2002

Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 22 Marzec 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.01.2012

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>