

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynastat 20 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolki 20 mg: każda fiolka zawiera 20 mg parekoksybu (w postaci 21,18 mg soli sodowej parekoksybu) do przygotowania roztworu. Po rozpuszczeniu uzyskuje się końcowe stężenie 20 mg/ml parekoksybu w roztworze.

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

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

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. Dożylne wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego.

Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być wykonywane powoli i głęboko do mięśnia (patrz punkt 6.6 – zalecenia dotyczące sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

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 (metodą PRN – w razie potrzeby).

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 leku przez jak najkrótszy czas.

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.

#### **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  
50 g/l (5%) roztwór glukozy do wlewów dożylnych  
4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 g/l (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań  
roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań

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

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Jednak u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem Dynastat w dawce o połowę mniejszej od zwykle zalecanej oraz zmniejszenie maksymalnej dawki dobowej do 40 mg (patrz punkt 5.2).

*Niewydolność wątroby:* U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 - 6 w skali Child-Pugh) zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawkowania. 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 także zmniejszyć maksymalną dawkę dobową do 40 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $\geq 10$  w skali Child-Pugha), dlatego stosowanie leku u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.2).

*Niewydolność nerek:* W oparciu o dane farmakokinetyczne nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min.). U pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.) lub narażonych na retencję płynów, podawanie parekoksylu należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, ściśle monitorując czynność nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

*Dzieci i młodzież:* Brak danych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek pomocniczy składnik produktu (patrz punkt 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 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).

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  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 niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Jest niewiele danych klinicznych związanych ze stosowaniem produktu Dynastat przez okres dłuższy niż trzy dni.

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).

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 solą sodową parekoksybu 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 (patrz punkt 5.1). Produktu Dynastat nie badano u osób poddawanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń serca innych niż zabiegi pomostowania tętnic wieńcowych. Badania nad innymi zabiegami niż wymienione powyżej obejmowały wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do klasy I-III wydolności fizycznej wg ASA (Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego).

Inhibitory COX-2 nie mogą zastąpić kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce schorzeń zakrzepowatorowych naczyń wieńcowych ze względu na brak działania przeciwplatekcyjne. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwplatekcyjnego (patrz punkt 5.1).

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, 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 sól sodowa parekoksybu jest stosowana jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (nawet wtedy, kiedy jest on przyjmowany w małych dawkach).

Produkt Dynastat oceniano u pacjentów po zabiegach: chirurgii szczękowej, ginekologicznych (głównie histerektomia), ortopedycznych oraz pomostowania tętnic wieńcowych. Doświadczenie ze

stosowaniem parekoksybu po innych zabiegach takich, jak np. zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego, czy zabiegi urologiczne są ograniczone.

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 zakończone 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 skórniego.

Należy przerwać stosowanie parekoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek 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.

Reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy) zgłaszano po wprowadzeniu waldekoksybu i parekoksybu na rynek (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 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.

Notowano wystąpienie ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących parekoksyb w obserwacjach prowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek (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. Zaleca się nawodnienie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Dynastat.

#### Zatrzymanie płynów i obrzęki

U niektórych pacjentów stosujących parekoksyb obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki, podobnie jak w przypadku stosowania innych leków 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.

#### 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. Leki z grupy NLPZ, w tym parekoksyb, należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na początku leczenia parekoksybem i podczas jego trwania konieczne jest ścisłe monitorowanie ciśnienia tętniczego. W przypadku stwierdzenia istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Należy ostrożnie stosować produkt Dynastat u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem.

Produkt Dynastat może maskować gorączkę i inne objawy zapalenia (patrz punkt 5.1). Zaobserwowano odosobnione przypadki zaostrzeń zakażeń tkanek miękkich towarzyszące stosowaniu 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.

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.

Podobnie jak w przypadku innych produktów hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.6 i 5.1).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

##### *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 ( $\leq 325$  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 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 soli sodowej 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 soli sodowej 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 soli sodowej 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 dekstrometorfanu (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 solą sodową parekoksybu 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 soli sodowej parekoksybu z propofolem (substrat CYP 2C9) oraz midazolamem (substrat CYP 3A4) nie wpływa 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 soli sodowej 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 solą sodową parekoksybu podawaną przedoperacyjnie (patrz punkt 5.1).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża:*

Podjeżdża się, że podanie soli sodowej parekoksybu w ostatnim trymestrze ciąży powoduje poważne wady wrodzone, ponieważ podobnie jak inne inhibitory syntezy 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.

Podobnie jak inne produkty lecznicze hamujące COX-2, 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:*

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie badano wpływu produktu Dynastat na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługę maszyn.

Jednakże pacjenci, u których po podaniu produktu Dynastat wystąpiły zaburzenia równowagi, zawroty głowy lub senność nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali parekoksyb (N=5 402) w 28 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100, <1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000, <1/100$ ), rzadko ( $> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/100\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)]

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie gardła, zapalenie wyrostka zębodołowego (suchy zębodół)

Niezbyt często: patologiczny wyciek surowiczy z rany mostka, zakażenie rany

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość pooperacyjna

Niezbyt często: trombocytopenia

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje rzekomoanafilaktyczne

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipokaliemia

Niezbyt często: anoreksja, hiperglikemia

#### Zaburzenia psychiczne

Często: pobudzenie, bezsenność

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: osłabienie czucia, zawroty głowy

Niezbyt często: choroby naczyń mózgowych

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: ból ucha

#### Zaburzenia serca

Często: zawał mięśnia sercowego, bradykardia

#### Zaburzenia naczyńiowe

Często: nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie ciśnienia tętniczego

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze (nasilenie), niedociśnienie ortostatyczne

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: niewydolność oddechowa

Niezbyt często: zator tętnicy płucnej

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, wzdęcia

Niezbyt często: owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w ustach, objawy osłuchowe w obrębie jamy brzusznej

Rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, obrzęk jamy ustnej (obrzęk okołoustny)

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, nadmierne pocenie się

Niezbyt często: wybroczyny, wysypka, pokrzywka

#### Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle pleców

Niezbyt często: bóle stawów

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: skąpomocz

Rzadko: ostra niewydolność nerek

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęki obwodowe

Niezbyt często: astenia, ból lub inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia

#### Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Niezbyt często: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, zwiększenie stężenia całkowitego azotu mocznikowego

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: powikłania po zabiegach chirurgicznych (dotyczące skóry)

Zgłaszano następujące, rzadko występujące, ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ, których nie można wykluczyć w przypadku leczenia produktem Dynastat: skurcz oskrzeli i zapalenie wątroby.

Zastosowanie produktu Dynastat u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak: powikłania sercowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe, głębokie zakażenia chirurgiczne i powikłania gojenia się rany mostka.

Działanie niepożądane ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowe obejmują: zawał serca, udar, przemijające ataki niedokrwienia mózgu, zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich (patrz punkt 4.3 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem parekoksybu:

Rzadko: zapaść krążeniowa, niewydolność nerek, zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego, duszność, tachykardia i zespół Stevensa-Johnsona.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry i reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem waldekoksybu, których występowania nie można wykluczyć podczas stosowania parekoksybu: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4).

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszane przypadki przedawkowania parekoksybu były związane z działaniami 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: 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 śródłonkowego) 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 ( $\geq 65$ . 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 mniejsza od obserwowanej po NLPZ (66-90%).

**Badania bezpieczeństwa stosowania w bólu pooperacyjnym po operacjach 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 przed randomizacją i podczas trwania obu badań.

W pierwszym badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano działanie soli sodowej parekoksybu podawanej 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 sól sodową parekoksybu/ 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 ( $\geq 65$ . 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 soli sodowej 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 soli sodowej 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 soli sodowej parekoksybu.

#### *Wydalenie*

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 soli sodowej 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 stężeń 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, sól sodowa parekoksybu była szybko usuwana 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 waldekoksybu 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 parekoksybu była dwukrotnie większa od maksymalnej ekspozycji u ludzi.

Jednak w badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu psom i szczurom układowa ekspozycja na waldekoksybu (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 soli sodowej parekoksybu dożylnie w pojedynczej dawce karmiącym samicom szczurów stężenia - parekoksybu, waldekoksybu i aktywnego metabolitu waldekoksybu w mleku matek były podobne to stężeń występujących w osoczu matek.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego parekoksybu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Proszek*

Wodorofosforan disodu

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego **nie** wolno mieszać z innymi lekami 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 g/l (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 jałowej wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

Nie należy podawać leku do dostępu żylnego, przez który podano jakikolwiek inny lek. 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 g/l (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**

3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu i po przechowywaniu go przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia aseptycznie przygotowany produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeżeli jednak nie zostanie zużyty natychmiast, za wybór okresu i warunków przechowywania przed jego użyciem odpowiada użytkownik. Roztwór zwykle nie powinien być przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem.

Nie przechowywać przygotowanego roztworu w lodówce lub zamrażarce.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Fiolki z solą sodową parekoksybu*

Fiolki 20 ml: Bezbarwna fiolka szklana (2 ml) typu I z laminowanym korkiem, zamknięta aluminiową uszczelką i żółtą nasadką 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

50 g/l (5%) roztwór glukozy do wlewów dożylnych

4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 g/l (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań

#### **Przygotowanie roztworu**

Należy zachować zasady aseptyki rozpuszczając liofilizowany proszek (sól sodowa parekoksybu).

Usunąć żółtą nasadkę, odsłaniając 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 roztwórn należy obejrzeć, 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

50 g/l (5%) roztwór glukozy do wlewów dożylnych

4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 g/l (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań  
roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>