PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu (odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu). Po naředění je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce.

Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje přípravek Dynastat přibližně 0,44 mmol sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek na injekci).
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba pooperační bolesti u dospělých.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor cyklooxygenázy 2 (COX-2) musí vycházet z posouzení celkového rizika každého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka přípravku je 40 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Pokud je zapotřebí, je možné podat dalších 20 mg nebo 40 mg každých 6 až 12 hodin, nesmí však být překročena dávka 80 mg/den.

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární riziko specifických inhibitorů COX-2 se může zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutné podávat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu. Klinické zkušenosti s podáváním přípravku Dynastat po dobu delší než 3 dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Souběžná léčba s opioidními analgetiky
Souběžně s parekoxibem je možné užívat opioidní analgetika, dávkování viz výše. V klinických hodnoceních byl parekoxib podáván ve fixních intervalech, přičemž opioidy byly podávány podle potřeby.

Starší pacienti
U starších pacientů (nad 65 let věku) není obvykle nutná úprava dávky. Nicméně u nemocných s hmotností nižší než 50 kg se doporučuje zahájit léčbu s polovinou doporučené denní dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávku snížit na 40 mg (viz bod 5.2).

Jaterní insuficience
Protože nejsou žádné klinické zkušenosti s léčbou pacientů se závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre ≥ 10), použití u těchto pacientů je kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2). U nemocných s mírnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre 5-6) obvykle není nutná úprava dávky. Opatrnosti je třeba při zahájení léčby přípravkem Dynastat u nemocných s jaterní insuficiencí středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9). Doporučuje se zahájit léčbu polovinou doporučené denní dávky a dále snížit maximální denní dávku na 40 mg.

Ledvinná insuficience
U pacientů se závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u pacientů, kteří mohou být predisponováni k retenci tekutin, je nutné zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou (20 mg) a u pacienta pečlivě sledovat funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2). Vzhledem k farmakokinetice parekoxibu není nutná úprava dávky u nemocných s renální insuficiencí mírného nebo středního stupně (clearance kreatininu 30-80 ml/min).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost parekoxibu u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se použití parekoxibu u těchto pacientů nedoporučuje.

Způsob podání
Intravenózní bolus může být podán rychle a přímo do žíly nebo intravenózním infuzním setem. Intramuskulární injekce se podávají pomalu a hluboko do svalu. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Je-li přípravek Dynastat kombinován v roztoku s jinými léčivými přípravky, může dojít k jeho vysrážení. Proto nesmí být přípravek Dynastat během jeho rekonstituce nebo podání mísen s jiným léčivým přípravkem. Před podáním jiného léčivého přípravku do stejného infuzního setu musí být linka před a po aplikaci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem.

Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Nedoporučuje se podání přípravku Dynastat do infuzní (i.v.) soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer- laktát nebo jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny výše, neboť může dojít k vysrážení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Alergické lékové reakce jakéhokoliv typu, zvláště kožní reakce jako Stevensův-Johnsonův syndrom, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme nebo přecitlivělost na sulfonamidy v anamnéze (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením z gastrointestinálního traktu.

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antirevmatik (NSA) včetně inhibitorů COX-2 objevil bronchospazmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.

Užití u těhotných žen ve třetím trimestru a kojících matek (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti se závažnou jaterní insuficiencí (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥ 10).

Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Léčba pooperační bolesti po koronárním arteriálním bypassu (CABG) (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Dynastat byl studován při dentálních, ortopedických a gynekologických operacích (převážně hysterektomiích) a při bypassu koronárních artérií. S jiným typem operací, např. s gastrointestinálními nebo urologickými, jsou jen omezené zkušenosti (viz bod 5.1).

Jiné cesty podání než i.v. nebo i.m. (např. intraartikulární či intratekální) nebyly studovány a neměly by se proto používat.

Vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při podávání vyšších dávek parekoxibu, dalších inhibitorů COX-2 a NSA, musí být pacienti po zvýšení dávky kontrolováni a při chybění vzestupu účinnosti musí být zváženy další terapeutické možnosti (viz bod 4.2). Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Dynastat trvající déle než tři dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby parekoxibem.

<u>Kardiovaskulární</u>
Dlouhodobé užívání inhibitorů COX-2 bylo spojeno se zvýšením rizika kardiovaskulárních a trombotických nežádoucích účinků. Nebyla stanovena přesná výše rizika spojeného s podáním jednorázové dávky, ani nebyla stanovena délka léčby, která by mohla být spojena se zvýšením rizika.

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření), je možné léčit parekoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Pokud jsou u těchto pacientů klinické důkazy zhoršení specifických klinických symptomů, je nutné zavést příslušná opatření a zvážit vysazení parekoxibu. Dynastat byl v oblasti kardiovaskulárních revaskularizačních operačních metod studován pouze u pacientů s koronárním arteriálním bypassem (CABG). Do studií v jiných operačních oblastech než je CABG byli zařazeni pouze pacienti s třídou I-III podle klasifikace Americké anesteziologické společnosti (ASA).

<u>Kyselina acetylsalicylová a jiná NSA</u>
Vzhledem k absenci účinku na funkci destiček nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulární tromboembolické choroby. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz bod 5.1). Obezřetnost je nutná při současném podávání přípravku Dynastat s warfarinem a dalšími perorálními antikoagulancii (viz bod 4.5). Je nutné se vyvarovat souběžné léčbě parekoxibu s jinými NSA, která neobsahují kyselinu acetylsalicylovou.

Přípravek Dynastat může maskovat horečku a další známky zánětu (viz bod 5.1). V ojedinělých případech bylo v souvislosti s léčbou NSA a v preklinických studiích s přípravkem Dynastat popsáno zhoršení infekce měkkých tkání (viz bod 5.3). Proto je u chirurgických pacientů léčených přípravkem Dynastat nutné pečlivě sledovat operační rány kvůli příznakům infekce.

Gastrointestinální
U pacientů léčených parekoxibem se vyskytly komplikace v horní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé byly fatální. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s významným rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSA, u starších osob, u pacientů s dřívější anamnézou onemocnění gastrointestinálního traktu, jako jsou vředy nebo gastrointestinální krvácení, nebo u pacientů užívajících současně kyselinu acetylsalicylovou. Přípravky náležící do třídy NSA jsou také spojeny s častějšími gastrointestinálními komplikacemi, jsou-li užívány současně s glukokortikoidy, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antiagregancii či jinými NSA nebo u pacientů požívajících alkohol. Existuje další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací), pokud je parekoxib podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách).

Kožní reakce
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících parekoxib hlášeny závažné kožní reakce, včetně erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy a Stevensova-Johnsonova syndromu (z nichž některé byly fatální). Dále byly při sledování po uvedení přípravku na trh u pacientů užívajících valdekoxib (účinný metabolit parekoxibu) hlášeny fatální případy toxické epidermální nekrolýzy, tyto reakce nelze vyloučit při užívání parekoxibu (viz bod 4.8). Některá NSA včetně selektivních COX-2 inhibitorů byla spojena se zvýšeným rizikem generalizovaného bulózního fixního lékového exantému (GBFDE - generalized bullous fixed drug eruptions). DRESS syndrom se může objevit při expozici parekoxibu na základě jiných závažných kožních reakcí hlášených při expozici celekoxibu a valdekoxibu. Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časné fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby.

Pro sledování závažných kožních reakcí je třeba zavést vhodná opatření, např. dodatečné návštěvy pacienta. Pacient musí být poučen, aby lékaři okamžitě oznámil jakékoliv nenadálé kožní projevy.

Parekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti. Závažné kožní reakce se objevily při užívání NSA včetně inhibitorů COX-2, i při užití jiných přípravků. Poměr závažných kožních příhod se však zdá být vyšší u valdekoxibu (účinný metabolit parekoxibu), v porovnání s jinými inhibitory COX-2. Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). I pacienti bez anamnézy alergické reakce na sulfonamidy mohou mít riziko závažných kožních reakcí.

Reakce z přecitlivělosti
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících valdekoxib a parekoxib hlášeny reakce z přecitlivělosti (anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). Parekoxib musí být vysazen při prvních známkách přecitlivělosti.

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závažné hypotenze, která se vyskytla krátce po aplikaci parekoxibu. Některé z těchto případů nebyly doprovázeny jinými příznaky anafylaxe. Lékař by měl být připraven závažnou hypotenzi léčit.

Retence tekutin a otoky, účinky na ledviny
Podobně jako u dalších léčivých přípravků inhibujících syntézu prostaglandinů, byla u některých pacientů užívajících parekoxib pozorována retence tekutin a otoky. Proto je nutné používat parekoxib s opatrností u pacientů se sníženou funkcí srdce, preexistujícím otokem, nebo dalšími stavy predisponujícími nebo zhoršujícími retenci tekutin, tj. včetně pacientů užívajících diuretika nebo s rizikem hypovolemie. Je-li u těchto pacientů klinicky potvrzeno zhoršení stavu, je nutné přijmout vhodná opatření, včetně vysazení parekoxibu.

Po uvedení přípravku na trh bylo u pacientů užívajících parekoxib hlášeno akutní ledvinné selhání (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že inhibice syntézy prostaglandinů může způsobit zhoršení funkce ledvin a retenci tekutin, je nutné při podávaní přípravku Dynastat věnovat zvýšenou pozornost pacientům

s renální insuficiencí (viz bod 4.2) nebo hypertenzí, kardiální či hepatální insuficiencí nebo s jinými stavy predisponujícími k retenci tekutin.

Při zahájení léčby přípravkem Dynastat je nutná opatrnost u nemocných s dehydratací. Doporučuje se nejprve nemocného rehydratovat a teprve potom zahájit léčbu přípravkem Dynastat.

Hypertenze
Podobně jako všechna NSA může i parekoxib vést ke vzniku hypertenze nebo zhoršení preexistující hypertenze, které mohou přispět ke zvýšení incidence kardiovaskulárních příhod. Parekoxib by měl být u pacientů s hypertenzí používán s obezřetností. Krevní tlak by měl být pečlivě sledován na začátku i v průběhu léčby parekoxibem. Jestliže dojde k výraznému zvýšení krevního tlaku, měla by být zvážena alternativní léčba.

Porucha funkce jater
Přípravek Dynastat je nutné používat obezřetně u nemocných s poruchou funkce jater středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9, viz bod 4.2).

Použití s perorálními antikoagulancii
Současné užívání NSA s perorálními antikoagulancii zvyšuje riziko krvácení. Mezi perorální antikoagulancia patří přípravky warfarinového/kumarinového typu a nová perorální antikoagulancia (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban) (viz bod 4.5).

Obsah sodíku
Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce
U nemocných užívajících warfarin nebo jiná antikoagulancia by měla být monitorována antikoagulační terapie, zvláště během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Dynastat, neboť u těchto nemocných je zvýšené riziko krvácivých komplikací. U pacientů užívajících perorální antikoagulancia musí být pečlivě sledován protrombinový čas INR, a to zejména v prvních několika dnech, kdy je zahájena léčba parekoxibem nebo byla dávka parekoxibu změněna (viz bod 4.4).

Přípravek Dynastat neovlivnil inhibici agregace krevních destiček zprostředkovanou kyselinou acetylsalicylovou, a dobu krvácení. Klinické studie ukazují, že Dynastat může být podán s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (≤325 mg). V předložených studiích bylo při současném podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové prokázáno zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací, a to stejně jako u jiných NSA (viz bod 5.1).

Současné podání parekoxibu a heparinu neovlivnilo farmakodynamiku heparinu (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) v porovnání se samotným heparinem.

Inhibice prostaglandinů prostřednictvím NSA, včetně inhibitorů COX-2, může snížit účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), antagonistů angiotensinu II, beta-blokátorů a diuretik. Tuto interakci je třeba vzít v úvahu u pacientů užívajících parekoxib současně s ACE inhibitory, antagonisty angiotensinu II, beta-blokátory a diuretiky.

U starších pacientů, pacientů s hypovolémií (včetně pacientů léčených diuretiky), nebo pacientů s poruchou renálních funkcí, může mít souběžné podání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II spolu s NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů, za následek další zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

Současné podávání těchto léčivých přípravků by se proto mělo provádět obezřetně. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a na začátku souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech je nutné posuzovat potřebu monitorování renálních funkcí.

Současné podávání NSA a cyklosporinu nebo takrolimu by mohlo zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu díky účinkům NSA na renální prostaglandiny. Pokud je parekoxib podáván současně s těmito látkami, je nutné monitorovat renální funkce.

Přípravek Dynastat může být podáván společně s opioidními analgetiky. V klinických studiích byly při souběžném podání parekoxibu významně sníženy denní požadavky na opioidy (PRN).

Účinek jiných léků na farmakokinetiku parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekoxibu)
Parekoxib se rychle hydrolyzuje na účinný metabolit valdekoxib. Studie u lidí prokázaly, že valdekoxib se metabolizuje především prostřednictvím izoenzymů CYP3A4 a 2C9.

Plazmatická hladina (AUC a C_{max}) valdekoxibu byla zvýšená (o 62% resp. 19%) při současném podání s flukonazolem (převážně inhibitor CYP2C9). Z toho vyplývá nutnost snížení dávky parekoxibu u nemocných léčených flukonazolem.

Plazmatická hladina (AUC a Cmax) valdekoxibu byla zvýšená (o 38% resp. 24%) při jeho současném podávání s ketokonazolem (inhibitor CYP3A4). Úprava dávkování však u nemocných léčených ketokonazolem zpravidla není nutná.

Vliv enzymové indukce nebyl sledován. Metabolismus valdekoxibu se může zvýšit při současném podání s induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo dexamethason.

Účinek parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekoxibu) na farmakokinetiku jiných léků
Léčba valdekoxibem (40 mg 2x denně po dobu 7 dní) měla za následek trojnásobné zvýšení plazmatických koncentrací dextromethorfanu (substrát CYP2D6). Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a léků metabolizovaných převážně prostřednictvím CYP2D6, a které mají úzké terapeutické rozmezí (např. flekainid, propafenon, metoprolol), nutná obezřetnost.

Plazmatická hladina omeprazolu (substrát CYP2C19) po podání 40 mg 1x denně byla zvýšena o 46 % následně po podávání valdekoxibu 40 mg 2x denně po dobu 7 dní, zatímco plazmatická hladina valdekoxibu nebyla ovlivněna. Tyto výsledky naznačují, že ačkoliv valdekoxib není metabolizován prostřednictvím CYP2C19, může být inhibitorem tohoto izoenzymu. Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a přípravků, které jsou substráty CYP2C19 (např. fenytoin, diazepam nebo imipramin), nutná opatrnost.

Ve dvou farmakokinetických interakčních studiích u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří dostávali stabilní týdenní dávku methotrexátu (5 – 20 mg/týden, jako jednorázovou perorální nebo intramuskulární dávku), měl valdekoxib podaný per os (10 mg 2x denně nebo 40 mg 2x denně) malý nebo neměl žádný účinek na plazmatické koncentrace methotrexátu v ustáleném stavu. Při současném podávání methotrexátu s NSA se však doporučuje postupovat obezřetně, neboť podávání NSA může vést ke zvýšené hladině methotrexátu v plazmě. Při současném podávání parekoxibu a methotrexátu je nutné zvážit odpovídající monitorování toxicity methotrexátu.

Současné podávání valdekoxibu a lithia vyvolalo významné snížení sérové clearance lithia (25 %) a renální clearance (30 %) a 34% zvýšení sérových hladin lithia v porovnání s podáním samotného lithia. Sérové koncentrace lithia by proto při zahájení nebo změně podávání parekoxibu nemocným léčeným lithiem měly být pečlivě monitorovány.

Současné podávání valdekoxibu a glibenklamidu (substrát CYP3A4) neovlivňovalo ani farmakokinetiku (hladina) ani farmakodynamiku (glukóza v krvi a hladina inzulínu) glibenklamidu.

Injekční anestetika
Současné intravenózní podání 40 mg parekoxibu a propofolu (substrát CYP2C9) nebo midazolamu (substrát CYP3A4) neovlivňuje ani farmakokinetiku (metabolismus a hladina) ani farmakodynamiku (vliv na EEG, psychomotorické testy a probuzení z útlumu) intravenózního propofolu nebo

midazolamu. Kromě toho současné podání valdekoxibu nemá klinicky významný vliv na jaterní a střevní metabolismus midazolamu podaného per os, který je zprostředkován CYP3A4. Intravenózní podání 40 mg parekoxibu nemá významný účinek na farmakokinetiku intravenózního fentanylu nebo alfentanylu (substráty CYP3A4).

Inhalační anestetika
Formální interakční studie nebyly provedeny. V chirurgických studiích, v nichž byl parekoxib podán předoperačně, nebyly u pacientů pozorovány známky farmakodynamické interakce s inhalačními anestetiky oxidem dusným a isofluranem (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Odpovídající údaje o podávání parekoxibu těhotným ženám nebo během porodu nejsou k dispozici. Inhibice syntézy prostaglandinu však může negativně ovlivnit těhotenství. Údaje získané z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu po použití inhibitorů syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinu včetně parekoxibu u zvířat vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryonální/fetální letalitě (viz body 5.1 a 5.3). Od 20. týdne těhotenství může podávání přípravku Dynastat způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a tento stav je obvykle reverzibilní po vysazení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být v prvním a druhém trimestru těhotenství Dynastat podán, není-li to nezbytně nutné. Jestliže se přípravek Dynastat podává ženě, která se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, je třeba použít co nejnižší dávku a doba léčby má být co nejkratší. Při podávání přípravku Dynastat po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Dynastat ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce / uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout dokonce i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálení nebo prodloužení porodu.

Z tohoto důvodu je přípravek Dynastat ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení
Podání jedné dávky parekoxibu kojícím ženám po císařském řezu vedlo k přestupu relativně malého množství parekoxibu a jeho účinného metabolitu valdekoxibu do lidského mateřského mléka, a to vedlo k nízké relativní dávce u kojence (přibližně 1 % mateřské dávky podle hmotnosti). Dynastat nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.3).

Fertilita
Přípravek Dynastat se, podobně jako jiné léčivé přípravky, které inhibují syntézu prostaglandinů, nedoporučuje podávat ženám, které se snaží otěhotnět (viz body 4.3, 5.1 a 5.3).

Na základě mechanizmu účinku mohou NSA oddálit nebo zabránit ruptuře ovariálních folikulů, což souvisí s reverzibilní neplodností u některých žen. U žen, které mají potíže s početím nebo které se podrobují vyšetření pro neplodnost, je nutné zvážit vysazení NSA, včetně přípravku Dynastat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nemocní, kteří během užívání přípravku Dynastat pociťují závratě, vertigo nebo somnolenci, by se měli zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastější nežádoucí účinek přípravku Dynastat je nauzea. Nejzávažnější nežádoucí účinky se objevují méně často až vzácně, a zahrnují kardiovaskulární příhody, jako je infarkt myokardu a vážná hypotenze, stejně jako reakce z přecitlivělosti jako je anafylaxe, angioedém a závažné kožní reakce. Po operaci koronárního arteriálního bypassu měli pacienti, kterým byl podán přípravek Dynastat, vyšší riziko nežádoucích účinků jako jsou kardiovaskulární/tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody/tranzitorní ischemické ataky, plicní embolie a hluboké žilní trombózy; viz bod 4.3 a 5.1), hluboké pooperační infekce a komplikace hojení operační rány po sternotomii.

Souhrn nežádoucích účinků
Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících parekoxib (n = 5402) ve 28 placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedena jako „frekvence není známa“, protože frekvence nelze z dostupných údajů určit. V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny MedDRA terminologií a podle klesající závažnosti.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo
Infekce a infestace				
	Faryngitida, alveolární osteitida (suchá dutina)	Abnormální drenáž z operační rány na sternu, infekce rány		
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Pooperační anemie	Trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému				
			Anafylaktoidní reakce	
Poruchy metabolismu a výživy				
	Hypokalemie	Hyperglykemie, anorexie		
Psychiatrické poruchy				
	Neklid, insomnie			
Poruchy nervového systému				
	Hypestezie, závrať	Cerebrovaskulární porucha		
Poruchy ucha a labyrintu				
		Bolest ucha		
Srdeční poruchy				
		Infarkt myokardu, bradykardie		Cirkulační kolaps,

Frekvence výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo
				městnavé srdeční selhání, tachykardie
Cévní poruchy				
	Hypertenze, hypotenze	Hypertenze (zhoršení), ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
	Dechová nedostatečnost	Plicní embolizmus		Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy				
Nauzea	Bolest žaludku, zvracení, zácpa, dyspepsie, flatulence	Gastroduodenální vředy, gastroezofageální reflux, sucho v ústech, neobvyklý břišní poslechový nález	Pankreatitida, ezofagitida, otok úst (otok okolí úst)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Pruritus, hyperhidróza	Ekchymóza, vyrážka, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Bolest zad	Artralgie		
Poruchy ledvin a močových cest				
	Oligurie		Akutní selhání ledvin	Selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Periferní edém	Astenie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu		Hypersenzitivita včetně anafylaxe a angioedému
Vyšetření				
	Zvýšení kreatininu v krvi	Zvýšení krevní kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení krevní laktátdehydrogenázy (LDH), zvýšení alanintransaminázy (ALT), zvýšení aspartáttransaminázy (AST), a zvýšení hladiny močoviny v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
		Pooperační komplikace (kožní)		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po uvedení přípravku na trh byla v souvislosti s užíváním valdekoxibu hlášena toxická epidermální nekrolýza, přičemž její výskyt nelze vyloučit při podávání parekoxibu (viz bod 4.4). Dále byly v souvislosti s užitím NSA hlášeny následující vzácné závažné nežádoucí účinky, které také nemohou být vyloučeny při použití přípravku Dynastat: bronchospazmus a hepatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Hlášené předávkování parekoxibem mělo za následek stejné nežádoucí účinky, jaké byly pozorované při užívání doporučených dávek parekoxibu.

V případě akutního předávkování je na místě symptomatická a podpůrná léčba. Neexistují specifická antidota. Parekoxib je prolék valdekoxibu. Valdekoxib nelze z organizmu odstranit hemodialýzou. Kvůli silné vazbě valdekoxibu na plazmatické bílkoviny není účinné zvýšení diurézy ani alkalizace moči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivá a protirevmatická léčiva, Koxiby, ATC kód: M01AH04

Parekoxib je prolék valdekoxibu. Valdekoxib je v klinickém dávkovacím rozmezí selektivní inhibitor COX-2. Cyklooxygenáza je zodpovědná za syntézu prostaglandinů. Byly identifikovány dvě izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 izoforma enzymu je indukována prozánětlivými stimuly a pokládá se za zodpovědnou zejména za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se účastní rovněž na ovulaci, implantaci a uzávěru ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a funkce centrálního nervového systému (vyvolání horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Podílí se pravděpodobně i na procesu hojení vředů. COX-2 byla rovněž stanovena ve tkáni kolem žaludečních vředů u člověka, avšak její vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíly v protidestičkové aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může mít u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí klinický význam. Selektivní inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto pravděpodobně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly destičkový tromboxan. Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.

Parekoxib byl použit v řadě rozsáhlých i menších operací. Účinnost přípravku Dynastat byla stanovena ve studiích bolesti po dentálních operacích, gynekologických operacích (hysterektomie), ortopedických operacích (náhrada kolenního a kyčelního kloubu) a bypassu koronárních artérií. První vnímaný analgetický efekt se objevil po 7-13 minutách s klinicky významnou analgezií po 23 - 29 minutách a nejsilnějším účinkem během 2 hodin od podání jednorázové dávky 40 mg přípravku Dynastat nitrožilně nebo nitrosvalově. Rozsah analgetického účinku dávky 40 mg byl srovnatelný s 60 mg ketorolaku nitrosvalově a 30 mg ketorolaku nitrožilně. Po jednorázovém podání byla doba trvání analgézie závislá na klinickém typu bolesti a podané dávce a pohybovala se v rozmezí od 6 do více než 12 hodin.

Použití parekoxibu po dobu delší než 3 dny
Většina studií byla plánována s podáváním parekoxibu po dobu do 3 dnů. Údaje ze 3 randomizovaných placebem kontrolovaných studií, jejichž protokoly umožňovaly léčbu parekoxibem po dobu > 3 dnů, byly sloučeny a posléze zanalyzovány. V souhrnné analýze 676 pacientů dostávalo 318 pacientů placebo a 358 pacientů parekoxib. Ze skupiny pacientů léčených parekoxibem dostávalo 317 pacientů parekoxib po dobu až 4 dnů, 32 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze 8 pacientů bylo léčeno až 6 dnů a 1 pacient 7 dnů nebo déle. Ze skupiny pacientů léčených placebem dostávalo 270 pacientů placebo po dobu až 4 dnů, 43 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze

3 pacienti byli léčeni po dobu až 6 dnů a 2 pacienti 7 dnů nebo déle. V obou skupinách byly demografické statistiky podobné. Průměr (SO) délky léčby byl 4,1 (0,4) dne u parekoxibu a 4,2 (0,5) u placeba, rozmezí bylo 4 – 7 dnů u parekoxibu a 4 – 9 dnů u placeba. Výskyt nežádoucích účinků u pacientů dostávajících parekoxib po dobu 4 – 7 dnů (medián délky léčby byl 4 dny) byl po 3. dni léčby nízký a podobný jako u placeba.

Účinek šetřící opioidy
V placebem kontrolované ortopedické a chirurgické studii (n = 1050) užívali pacienti přípravek Dynastat v zahajovací parenterální dávce 40 mg i.v. následované 20 mg 2x denně po dobu minimálně 72 hodin navíc ke standardní léčbě, včetně doplňkových opioidů. Snížení dávky opioidů během léčby přípravkem Dynastat 2. a 3. den bylo 7,2 mg resp. 2,8 mg (37 % resp. 28 %). Toto snížení dávky opioidů bylo doprovázeno významným snížením symptomů z nedostatku opioidů hlášených pacientem. Byla prokázána dodatečná úleva od bolesti v porovnání se samotnými opioidy. V dalších studiích při chirurgických výkonech byla zjištěna podobná pozorování. Nejsou k dispozici údaje nasvědčující o snížení počtu celkových nežádoucích účinků spojených s užíváním parekoxibu v porovnání s placebem, při užívání společně s opioidy.

Gastrointestinální studie
V krátkodobých studiích (7 dní) byl výskyt endoskopicky pozorovaných gastrointestinálních vředů nebo erozí u zdravých mladých i starších osob (nad 65 let věku), kterým byl podáván Dynastat (5 - 21 %), statisticky významně nižší než u nesteroidních antirevmatik (66 – 90 %), i když byl vyšší než u placeba (5 – 12 %).

CABG pooperační studie bezpečnosti
Kromě obvyklého hlášení nežádoucích účinků, byly předem stanovené kategorie účinků, posuzované nezávislou komisí odborníků, prověřovány ve 2 placebem kontrolovaných studiích bezpečnosti, kdy pacienti dostávali parekoxib po dobu nejméně 3 dnů a potom byli převedeni na valdekoxib v celkové délce léčby 10-14 dnů. Všichni pacienti dostávali standardní analgetickou péči během léčby. Pacienti užívali nízkou dávku kyseliny acetylsalycilové před randomizací a v průběhu 2 CABG operačních studiích.

První CABG, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie, hodnotila pacienty léčené intravenózně podávaným parekoxibem v dávce 40 mg 2x denně po dobu minimálně 3 dnů, následovaném léčbou valdekoxibem v dávce 40 mg 2x denně (skupina parekoxib/valdekoxib) (n = 311) nebo placebem (skupina placebo/placebo) (n = 151) po dobu 14 dnů. Bylo vyhodnocováno 9 předem stanovených skupin nežádoucích účinků (kardiovaskulární tromboembolické příhody, perikarditida, nový nástup nebo exacerbace městnavého srdečního selhání, renální selhání/dysfunkce, komplikace vředů v horní části GI traktu, velké krvácení – mimo GI trakt, infekce, neinfekční plicní komplikace a úmrtí). Významně větší incidence ($p < 0,05$) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod (infarkt myokardu, ischémie, cévní mozková příhoda, trombóza hlubokých žil a plicní embolie) byla pozorována ve skupině parekoxib/valdekoxib v porovnání se skupinou placebo/placebo v období i.v. podávání léku (2,2 % resp. 0,0 %) i během trvání celé studie (4,8 % resp. 1,3 %). Komplikace operační rány (nejčastěji zahrnující ránu po sternotomii) byly pozorovány ve zvýšené míře ve skupině parekoxib/valdekoxib.

V druhé CABG studii byly vyhodnocovány 4 předem stanovené kategorie nežádoucích účinků (kardiovaskulární/tromboembolické; renální dysfunkce/selhání; vředy/krvácení v horní části GI traktu; komplikace operační rány). Pacienti byli během 24 hodin po provedení operace koronárního arteriálního bypassu randomizováni do následujících skupin: 1. skupina - počáteční dávka parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu nejméně 3 dnů, následovaná perorálně podaným valdekoxibem (20 mg po 12 hodinách) (n = 544) po zbytek 10 denní léčby; 2. skupina – i.v. podané placebo následované perorálně podaným valdekoxibem (n = 544); 3. skupina – i.v. podané placebo následované perorálně podaným placebem (n = 548). Byla pozorována významně vyšší incidence ($p = 0,033$) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině parekoxib/valdekoxib (2,0 %), v porovnání se skupinou placebo/placebo (0,5 %). Léčba placebem/valdekoxibem byla spojena i s vyšší incidencí kardiovaskulárních/tromboembolických příhod, ale tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tři ze šesti kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině

placebo/valdekoxib se objevily v období léčby placebem, tito pacienti nedostali valdekoxib. Předem stanovené kategorie příhod, které se objevili s nejvyšší incidencí ve všech třech léčebných skupinách, zahrnovaly kategorii komplikací v operační ráně, včetně hluboké pooperační infekce a hojení operační rány po sternotomii.

Neobjevily se významné rozdíly mezi aktivní léčbou a placebem v žádné jiné předem stanovené kategorii příhod (renální dysfunkce/selhání; komplikace vředů v horní části GI traktu; komplikace operační rány).

Studie bezpečnosti v obecné chirurgii
Ve velké studii především ortopedické/obecné chirurgie (n = 1050) dostali pacienti počáteční dávku parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu minimálně 3 dnů, následovanou perorálně podaným valdekoxibem (20 mg po 12 hodinách) (n = 525) po zbytek 10 denní léčby; nebo i.v. podané placebo následované perorálně podaným placebem (n = 525). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve všeobecném bezpečnostním profilu, zahrnující stejné predefinované kategorie příhod použité v druhé CABG studii, při léčbě ve skupině parekoxib/valdekoxib v porovnání se skupinou užívající placebo.

Studie na krevních destičkách
V sérii malých studií s opakovanými dávkami u zdravých mladých i starších dobrovolníků neměl přípravek Dynastat 20 mg a 40 mg 2x denně žádný vliv na agregaci destiček a dobu krvácení v porovnání s placebem. U mladých dobrovolníků nemělo podání přípravku Dynastat v dávce 40 mg 2x denně klinicky významný vliv na inhibici destičkových funkcí kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. nebo i.m. injekci se parekoxib enzymatickou hydrolýzou v játrech rychle mění na valdekoxib, farmakologicky účinný metabolit.

Absorpce
Hladina valdekoxibu po podání jednotlivé dávky přípravku Dynastat hodnocena podle plochy pod křivkou časového průběhu koncentrací léčiva v krvi (AUC) a maximální sérové koncentrace (C_{max}) je v rozmezí klinických dávek přibližně lineární. AUC a C_{max} při podávaní 2x denně jsou lineární do 50 mg i.v. a 20 mg i.m.. Rovnovážné plazmatické koncentrace valdekoxibu bylo dosaženo do 4 dnů při podávání 2x denně.

Po jednorázovém podání 20 mg parekoxibu i.v. a i.m., je dosaženo C_{max} valdekoxibu přibližně za 30 minut resp. za 1 hodinu. Hladina valdekoxibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC a C_{max}. Hladina parekoxibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC. Průměrná C_{max} parekoxibu po i.m. podání byla nižší v porovnání s nitrožilním bolusem, což souvisí s pomalejší extravaskulární absorpcí po i.m. podání. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky důležité, protože C_{max} valdekoxibu je srovnatelná s C_{max} po podání parekoxibu i.m. a i.v.

Distribuce
Distribuční objem valdekoxibu po i.v. podání je přibližně 55 l. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 98% při koncentraci dosažené po nejvyšší doporučené dávce 80 mg/den. Valdekoxib, ne však parekoxib, výrazně prostupuje do erytrocytů.

Biotransformace
Parekoxib se *in vivo* rychle a téměř úplně konvertuje na valdekoxib a kyselinu propionovou s plazmatickým poločasem přibližně 22 minut. Valdekoxib se eliminuje jaterním metabolismem, který zahrnuje různé cesty, včetně izoenzymů cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2C9 a glukuronidace (cca 20 %) sulfonamidové skupiny. Hydroxylovaný metabolit valdekoxibu (cestou CYP) identifikovaný v lidské plazmě je aktivním inhibitorem COX-2. Představuje přibližně 10% koncentrace valdekoxibu,

vzhledem k nízkým koncentracím tohoto metabolitu se však nepředpokládá významný klinický účinek po podání terapeutických dávek parekoxibu.

Eliminace
Valdekoxib se vylučuje játry. Méně než 5 % nezměněného valdekoxibu je nalézáno v moči. Nemetabolizovaný parekoxib se v moči nenachází a jen stopová množství byla nalezena ve stolici. Asi 70 % dávky se vylučuje močí jako neaktivní metabolity. Plazmatická clearance valdekoxibu (CLp) je zhruba 6 l/ hod. Po i.v. nebo i.m. podání parekoxibu je eliminační poločas valdekoxibu (t½) kolem 8 hodin.

Starší pacienti
Dynastat byl podán ve farmakokinetických a terapeutických studiích 335 starším dobrovolníkům (65 - 96 let). U zdravých starších dobrovolníků byla clearance po perorálním podání valdekoxibu snížená, což způsobilo přibližně o 40 % vyšší plazmatické koncentrace valdekoxibu v porovnání se zdravými mladšími dobrovolníky. V přepočtu na tělesnou hmotnost byla plazmatická koncentrace valdekoxibu v ustáleném stavu o 16 % vyšší u starších žen než u starších mužů (viz bod 4.2).

Ledvinná insuficience
U nemocných s různým stupněm ledvinné nedostatečnosti byl po podání 20 mg přípravku Dynastat i.v. parekoxib rychle odstraněn z plazmy. Protože eliminace valdekoxibu ledvinami není pro jeho eliminaci důležité, nebyly změny v clearance valdekoxibu pozorovány ani u nemocných se závažným stupněm ledvinné nedostatečnosti nebo u nemocných na dialýze (viz bod 4.2).

Jaterní insuficience
Jaterní nedostatečnost středního stupně nepůsobila snížení přeměny parekoxibu na valdekoxib.
U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (Child-Pugh skóre 7 - 9) by měla být léčba zahájena polovinou denní doporučené dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávka by měla být snížena na 40 mg, neboť koncentrace valdekoxibu byly u těchto nemocných více než dvojnásobné (o 130 %). Použití přípravku Dynastat u nemocných se závažným stupněm jaterní nedostatečnosti nebylo sledováno a proto se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání při dvojnásobné expozici parekoxibu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nicméně ve studiích toxicity po opakovaných dávkách na psech a potkanech byla systémová expozice valdekoxibu (aktivní metabolit parekoxibu) přibližně 0,8násobkem expozice u osob nad 65 let věku při maximální denní doporučené dávce 80 mg. Vyšší dávky byly spojeny se zhoršeným a opožděným hojením kožních infekcí, což je účinek zřejmě související s inhibicí COX-2.

Při testech reprodukční toxicity u králíků se objevily postimplantační ztráty, resorpce a retardace hmotnosti plodu v dávkách, které nevykazovaly toxicitu pro matku. U potkanů nebyl zjištěn vliv parekoxibu na samčí a samičí fertilitu.

Účinek parekoxibu nebyl hodnocen v pozdní fázi těhotenství a v pre- a postnatálním období.

Parekoxib podaný jednorázově i.v. kojícím potkanům měl za následek koncentrace parekoxibu, valdekoxibu a jeho aktivního metabolitu v mléce, které byly obdobné koncentracím v plazmě matky.

Karcinogenní potenciál parekoxibu nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Kyselina fosforečná a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dynastat a opioidy by neměly být podány společně v jedné stříkačce.

K rekonstituci se **nedoporučuje** použití roztoku Ringer-laktát nebo Ringer-laktát s 5% glukosou (50 mg/ml), protože mohou způsobit vysrážení.

Nedoporučuje se použití vody pro injekci, protože výsledný roztok není izotonický.

Po rekonstituci
Dynastat nesmí být podán do infuzní soupravy obsahující jiný léčivý přípravek. I.v. souprava musí být před a po injekci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem (viz bod 6.6)

Nedoporučuje se podání rekonstituovaného přípravku Dynastat do i.v. soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktátu nebo s jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny v bodě 6.6, neboť může dojít k vysrážení.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti nenaředěného přípravku je 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku, který nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce, byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C. Proto je 24 hodin považováno za maximální dobu použitelnosti přípravku. Nicméně pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, doporučuje se (vzhledem k významnému riziku mikrobiologické kontaminace injekčních přípravků) naředěný roztok použít okamžitě. Jestliže nejsou tyto požadavky splněny, jsou podmínky a doba uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 12 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před rekonstitucí žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička typu I z bezbarvého skla o objemu 5 ml s uzávěrem z butylové pryže, pokrytým fialovým odnímatelným víčkem z polypropylenu překrytým hliníkovým uzávěrem.

Dynastat je dostupný v balení obsahujícím 10 lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Dynastat je třeba před použitím naředit. Přípravek Dynastat neobsahuje konzervační látky. Pro přípravu roztoku je třeba užít aseptické techniky.

Ředicí roztoky
Přijatelná rozpouštědla pro rekonstituci přípravku Dynastat jsou:
- roztok chloridu sodného 90 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztok glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi

Příprava roztoku
Pro rekonstituci lyofilizovaného parekoxibu použijte aseptické techniky. Sejměte fialové odnímatelné víčko, aby byla přístupná centrální část gumové zátky lahvičky. Sterilní jehlou a stříkačkou natáhněte 2 ml vhodného rozpouštědla, propíchněte centrální část gumové zátky a vstříkněte rozpouštědlo do 40mg lahvičky. Jemným krouživým pohybem rozpusťte dokonale prášek a před použitím zkontrolujte rekonstituovaný přípravek. Celý obsah lahvičky je nutné natáhnout do stříkačky a je určen k jednorázovému podání.

Po rekonstituci by měl vzniknout čirý roztok. Přípravek Dynastat je nutné vizuálně zkontrolovat na přítomnost částeček a zabarvení. Roztok nesmí být podán, pokud je pozorováno zabarvení, zákal nebo částečky. Dynastat je třeba do 24 hodin po rekonstituci podat (viz bod 6.3), nebo zlikvidovat.

Naředěný roztok je izotonický.

Kompatibilita roztoku při podání v i.v. soupravě
Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi, nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Přípravek je určen k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/209/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 24. ledna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu (odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu). Po naředění je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

Pomocná látka se známým účinkem
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce.

Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje přípravek Dynastat přibližně 0,44 mmol sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek na injekci).

Bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba pooperační bolesti u dospělých.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor cyklooxygenázy 2 (COX-2) musí vycházet z posouzení celkového rizika každého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Doporučená dávka přípravku je 40 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Pokud je zapotřebí, je možné podat dalších 20 mg nebo 40 mg každých 6 až 12 hodin, nesmí však být překročena dávka 80 mg/den.

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární riziko specifických inhibitorů COX-2 se může zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutné podávat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu. Klinické zkušenosti s podáváním přípravku Dynastat po dobu delší než 3 dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Souběžná léčba s opioidními analgetiky
Souběžně s parekoxibem je možné užívat opioidní analgetika, dávkování viz výše. V klinických hodnoceních byl parekoxib podáván ve fixních intervalech, přičemž opioidy byly podávány podle potřeby.

Starší pacienti
U starších pacientů (nad 65 let věku) není obvykle nutná úprava dávky. Nicméně u nemocných s hmotností nižší než 50 kg se doporučuje zahájit léčbu s polovinou doporučené denní dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávku snížit na 40 mg (viz bod 5.2).

Jaterní insuficience
Protože nejsou žádné klinické zkušenosti s léčbou pacientů se závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre ≥ 10), použití u těchto pacientů je kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2). U nemocných s mírnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre 5-6) obvykle není nutná úprava dávky. Opatrnosti je třeba při zahájení léčby přípravkem Dynastat u nemocných s jaterní insuficiencí středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9). Doporučuje se zahájit léčbu polovinou doporučené denní dávky a dále snížit maximální denní dávku na 40 mg.

Ledvinná insuficience
U pacientů se závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u pacientů, kteří mohou být predisponováni k retenci tekutin, je nutné zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou (20 mg) a u pacienta pečlivě sledovat funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2). Vzhledem k farmakokinetice parekoxibu není nutná úprava dávky u nemocných s renální insuficiencí mírného nebo středního stupně (clearance kreatininu 30-80 ml/min).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost parekoxibu u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se použití parekoxibu u těchto pacientů nedoporučuje.

Způsob podání
Intravenózní bolus může být podán rychle a přímo do žíly nebo intravenózním infuzním setem. Intramuskulární injekce se podávají pomalu a hluboko do svalu. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Je-li přípravek Dynastat kombinován v roztoku s jinými léčivými přípravky, může dojít k jeho vysrážení. Proto nesmí být přípravek Dynastat během jeho rekonstituce nebo podání mísen s jiným léčivým přípravkem. Před podáním jiného léčivého přípravku do stejného infuzního setu musí být linka před a po aplikaci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem.

Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Nedoporučuje se podání přípravku Dynastat do infuzní (i.v.) soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktát nebo jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny výše, neboť může dojít k vysrážení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Alergické lékové reakce jakéhokoliv typu, zvláště kožní reakce jako Stevensův-Johnsonův syndrom, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS), toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme nebo přecitlivělost na sulfonamidy v anamnéze (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením z gastrointestinálního traktu.

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antirevmatik (NSA), včetně inhibitorů COX-2 objevil bronchospazmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.

Užití u těhotných žen ve třetím trimestru a kojících matek (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti se závažnou jaterní insuficiencí (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥ 10).

Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Léčba pooperační bolesti po koronárním arteriálním bypassu (CABG) (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Dynastat byl studován při dentálních, ortopedických a gynekologických operacích (převážně hysterektomiích) a při bypassu koronárních artérií. S jiným typem operací, např. s gastrointestinálními nebo urologickými, jsou jen omezené zkušenosti (viz bod 5.1).

Jiné cesty podání než i.v. nebo i.m. (např. intraartikulární či intratekální) nebyly studovány a neměly by se proto používat.

Vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při podávání vyšších dávek parekoxibu, dalších inhibitorů COX-2 a NSA, musí být pacienti po zvýšení dávky kontrolováni a při chybění vzestupu účinnosti musí být zváženy další terapeutické možnosti (viz bod 4.2). Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Dynastat trvající déle než tři dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby parekoxibem.

Kardiovaskulární
Dlouhodobé užívání inhibitorů COX-2 bylo spojeno se zvýšením rizika kardiovaskulárních a trombotických nežádoucích účinků. Nebyla stanovena přesná výše rizika spojeného s podáním jednorázové dávky, ani nebyla stanovena délka léčby, která by mohla být spojena se zvýšením rizika.

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření), je možné léčit parekoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Pokud jsou u těchto pacientů klinické důkazy zhoršení specifických klinických symptomů, je nutné zavést příslušná opatření a zvážit vysazení parekoxibu. Dynastat byl v oblasti kardiovaskulárních revaskularizačních operačních metod studován pouze u pacientů s koronárním arteriálním bypassem (CABG). Do studií v jiných operačních oblastech než je CABG byli zařazeni pouze pacienti s třídou I-III podle klasifikace Americké anesteziologické společnosti (ASA).

Kyselina acetylsalicylová a jiná NSA
Vzhledem k absenci účinku na funkci destiček nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulární tromboembolické choroby. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz bod 5.1). Obezřetnost je nutná při současném podávání přípravku Dynastat s warfarinem a dalšími perorálními antikoagulancii (viz bod 4.5). Je nutné se vyvarovat souběžné léčbě parekoxibu s jinými NSA, která neobsahují kyselinu acetylsalicylovou.

Přípravek Dynastat může maskovat horečku a další známky zánětu (viz bod 5.1). V ojedinělých případech bylo v souvislosti s léčbou NSA a preklinických studiích s přípravkem Dynastat popsáno zhoršení infekce měkkých tkání (viz bod 5.3). Proto je u chirurgických pacientů léčených přípravkem Dynastat nutné pečlivě sledovat operační rány kvůli příznakům infekce.

Gastrointestinální
U pacientů léčených parekoxibem se vyskytly komplikace v horní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé byly fatální. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s významným rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSA, u starších osob, u pacientů s dřívější anamnézou onemocnění gastrointestinálního traktu, jako jsou vředy nebo gastrointestinální krvácení, nebo u pacientů užívajících současně kyselinu acetylsalicylovou. Přípravky náležící do třídy NSA jsou také spojeny s častějšími gastrointestinálními komplikacemi, jsou-li užívány současně s glukokortikoidy, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antiagregancii či jinými NSA nebo u pacientů požívajících alkohol. Existuje další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací), pokud je parekoxib podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách).

Kožní reakce
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících parekoxib hlášeny závažné kožní reakce, včetně erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy a Stevensova-Johnsonova syndromu (z nichž některé byly fatální). Dále byly při sledování po uvedení přípravku na trh u pacientů užívajících valdekoxib (účinný metabolit parekoxibu) hlášeny fatální případy toxické epidermální nekrolýzy, tyto reakce nelze vyloučit při užívání parekoxibu (viz bod 4.8). Některá NSA včetně selektivních COX-2 inhibitorů byla spojena se zvýšeným rizikem generalizovaného bulózního fixního lékového exantému (GBFDE - generalized bullous fixed drug eruptions). DRESS syndrom se může objevit při expozici parekoxibu na základě jiných závažných kožních reakcí hlášených při expozici celekoxibu a valdekoxibu. Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časné fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby.

Pro sledování závažných kožních reakcí je třeba zavést vhodná opatření, např. dodatečné návštěvy pacienta. Pacient musí být poučen, aby lékaři okamžitě oznámil jakékoliv nenadálé kožní projevy.

Parekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti. Závažné kožní reakce se objevily při užívání NSA včetně inhibitorů COX-2, i při užití jiných přípravků. Poměr závažných kožních příhod se však zdá být vyšší u valdekoxibu (účinný metabolit parekoxibu), v porovnání s jinými inhibitory COX-2. Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). I pacienti bez anamnézy alergické reakce na sulfonamidy mohou mít riziko závažných kožních reakcí.

Reakce z přecitlivělosti
Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících valdekoxib a parekoxib hlášeny reakce z přecitlivělosti (anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). Parekoxib musí být vysazen při prvních známkách přecitlivělosti.

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závažné hypotenze, která se vyskytla krátce po aplikaci parekoxibu. Některé z těchto případů nebyly doprovázeny jinými příznaky anafylaxe. Lékař by měl být připraven závažnou hypotenzi léčit.

Retence tekutin a otoky, účinky na ledviny
Podobně jako u dalších léčivých přípravků inhibujících syntézu prostaglandinů, byla u některých pacientů užívajících parekoxib pozorována retence tekutin a otoky. Proto je nutné používat parekoxib s opatrností u pacientů se sníženou funkcí srdce, preexistujícím otokem, nebo dalšími stavy predisponujícími nebo zhoršujícími retenci tekutin, tj. včetně pacientů užívajících diuretika nebo s rizikem hypovolemie. Je-li u těchto pacientů klinicky potvrzeno zhoršení stavu, je nutné přijmout vhodná opatření, včetně vysazení parekoxibu.

Po uvedení přípravku na trh bylo u pacientů užívajících parekoxib hlášeno akutní ledvinné selhání (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že inhibice syntézy prostaglandinů může způsobit zhoršení funkce ledvin a retenci tekutin, je nutné při podávaní přípravku Dynastat věnovat zvýšenou pozornost pacientům s renální insuficiencí (viz bod 4.2) nebo hypertenzí, kardiální či hepatální insuficiencí nebo s jinými stavy predisponujícími k retenci tekutin.

Při zahájení léčby přípravkem Dynastat je nutná opatrnost u nemocných s dehydratací. Doporučuje se nejprve nemocného rehydratovat a teprve potom zahájit léčbu přípravkem Dynastat.

Hypertenze
Podobně jako všechna NSA může i parekoxib vést ke vzniku hypertenze nebo zhoršení preexistující hypertenze, které mohou přispět ke zvýšení incidence kardiovaskulárních příhod. Parekoxib by měl být u pacientů s hypertenzí používán s obezřetností. Krevní tlak by měl být pečlivě sledován na začátku i v průběhu léčby parekoxibem. Jestliže dojde k výraznému zvýšení krevního tlaku, měla by být zvážena alternativní léčba.

Porucha funkce jater
Přípravek Dynastat je nutné používat obezřetně u nemocných s poruchou funkce jater středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9, viz bod 4.2).

Použití s perorálními antikoagulancii
Souběžné užívání NSA s perorálními antikoagulancii zvyšuje riziko krvácení. Mezi perorální antikoagulancia patří přípravky warfarinového/kumarinového typu a nová perorální antikoagulancia (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban) (viz bod 4.5).

Obsah sodíku
Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce
U nemocných užívajících warfarin nebo jiná antikoagulancia by měla být monitorována antikoagulační terapie, zvláště během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Dynastat, neboť u těchto nemocných je zvýšené riziko krvácivých komplikací. U pacientů užívajících perorální antikoagulancia musí být pečlivě sledován protrombinový čas INR, a to zejména v prvních několika dnech, kdy je zahájena léčba parekoxibem nebo byla dávka parekoxibu změněna (viz bod 4.4).

Přípravek Dynastat neovlivnil inhibici agregace krevních destiček zprostředkovanou kyselinou acetylsalicylovou a dobu krvácení. Klinické studie ukazují, že Dynastat může být podán s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg). V předložených studiích bylo při současném podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové prokázáno zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací, a to stejně jako u jiných NSA (viz bod 5.1).

Současné podání parekoxibu a heparinu neovlivnilo farmakodynamiku heparinu (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) v porovnání se samotným heparinem.

Inhibice prostaglandinů prostřednictvím NSA, včetně inhibitorů COX-2, může snížit účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), antagonistů angiotensinu II, beta-blokátorů a diuretik. Tuto interakci je třeba vzít v úvahu u pacientů užívajících parekoxib současně s ACE inhibitory, antagonisty angiotensinu II, beta-blokátory a diuretiky.

U starších pacientů, pacientů s hypovolémií (včetně pacientů léčených diuretiky), nebo pacientů s poruchou renálních funkcí, může mít souběžné podání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II spolu s NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů, za následek další zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

Současné podávání těchto léčivých přípravků by se proto mělo provádět obezřetně. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a na začátku souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech je nutné posuzovat potřebu monitorování renálních funkcí.

Současné podávání NSA a cyklosporinu nebo takrolimu by mohlo zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu díky účinkům NSA na renální prostaglandiny. Pokud je parekoxib podáván současně s těmito látkami, je nutné monitorovat renální funkce.

Přípravek Dynastat může být podáván společně s opioidními analgetiky. V klinických studiích byly při souběžném podání parekoxibu významně sníženy denní požadavky na opioidy (PRN).

Účinek jiných léků na farmakokinetiku parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekoxibu)
Parekoxib se rychle hydrolyzuje na účinný metabolit valdekoxib. Studie u lidí prokázaly, že valdekoxib se metabolizuje především prostřednictvím izoenzymů CYP3A4 a 2C9.

Plazmatická hladina (AUC a C_{max}) valdekoxibu byla zvýšená (o 62% resp. 19%) při současném podání s flukonazolem (převážně inhibitor CYP2C9). Z toho vyplývá nutnost snížení dávky parekoxibu u nemocných léčených flukonazolem.

Plazmatická hladina (AUC a Cmax) valdekoxibu byla zvýšená (o 38% resp. 24%) při jeho současném podávání s ketokonazolem (inhibitor CYP3A4). Úprava dávkování však u nemocných léčených ketokonazolem zpravidla není nutná.

Vliv enzymové indukce nebyl sledován. Metabolismus valdekoxibu se může zvýšit při současném podání s induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo dexamethason.

Účinek parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekoxibu) na farmakokinetiku jiných léků
Léčba valdekoxibem (40 mg 2x denně po dobu 7 dní) měla za následek trojnásobné zvýšení plazmatických koncentrací dextromethorfanu (substrát CYP2D6). Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a léků metabolizovaných převážně prostřednictvím CYP2D6, a které mají úzké terapeutické rozmezí (např. flekainid, propafenon, metoprolol), nutná obezřetnost.

Plazmatická hladina omeprazolu (substrát CYP2C19) po podání 40 mg 1x denně byla zvýšena o 46 % následně po podávání valdekoxibu 40 mg 2x denně po dobu 7 dní, zatímco plazmatická hladina valdekoxibu nebyla ovlivněna. Tyto výsledky naznačují, že ačkoliv valdekoxib není metabolizován prostřednictvím CYP2C19, může být inhibitorem tohoto izoenzymu. Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a přípravků, které jsou substráty CYP2C19 (např. fenytoin, diazepam nebo imipramin), nutná opatrnost.

Ve dvou farmakokinetických interakčních studiích u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří dostávali stabilní týdenní dávku methotrexátu (5 – 20 mg/týden, jako jednorázovou perorální nebo intramuskulární dávku), měl valdekoxib podaný per os (10 mg 2x denně nebo 40 mg 2x denně) malý nebo neměl žádný účinek na plazmatické koncentrace methotrexátu v ustáleném stavu. Při současném podávání methotrexátu s NSA se však doporučuje postupovat obezřetně, neboť podávání NSA může vést ke zvýšené hladině methotrexátu v plazmě. Při současném podávání parekoxibu a methotrexátu je nutné zvážit odpovídající monitorování toxicity methotrexátu.

Současné podávání valdekoxibu a lithia vyvolalo významné snížení sérové clearance lithia (25 %) a renální clearance (30 %) a 34% zvýšení sérových hladin lithia v porovnání s podáním samotného lithia. Sérové koncentrace lithia by proto při zahájení nebo změně podávání parekoxibu nemocným léčeným lithiem měly být pečlivě monitorovány.

Současné podávání valdekoxibu a glibenklamidu (substrát CYP3A4) neovlivňovalo ani farmakokinetiku (hladina) ani farmakodynamiku (glukóza v krvi a hladina inzulínu) glibenklamidu.

Injekční anestetika
Současné intravenózní podání 40 mg parekoxibu a propofolu (substrát CYP2C9) nebo midazolamu (substrát CYP3A4) neovlivňuje ani farmakokinetiku (metabolismus a hladina) ani farmakodynamiku (vliv na EEG, psychomotorické testy a probuzení z útlumu) intravenózního propofolu nebo midazolamu. Kromě toho současné podání valdekoxibu nemá klinicky významný vliv na jaterní a střevní metabolismus midazolamu podaného per os, který je zprostředkován CYP3A4. Intravenózní podání 40 mg parekoxibu nemá významný účinek na farmakokinetiku intravenózního fentanylu nebo alfentanylu (substráty CYP3A4).

Inhalační anestetika
Formální interakční studie nebyly provedeny. V chirurgických studiích, v nichž byl parekoxib podán předoperačně, nebyly u pacientů pozorovány známky farmakodynamické interakce s inhalačními anestetiky oxidem dusným a isofluranem (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Odpovídající údaje o podávání parekoxibu těhotným ženám nebo během porodu nejsou k dispozici. Inhibice syntézy prostaglandinu však může negativně ovlivnit těhotenství. Údaje získané z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu po použití inhibitorů syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinu včetně parekoxibu u zvířat vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryonální/fetální letalitě (viz body 5.1 a 5.3). Od 20. týdne těhotenství může podávání přípravku Dynastat způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a tento stav je obvykle reverzibilní po vysazení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být v prvním a druhém trimestru těhotenství Dynastat podán, není-li to nezbytně nutné. Jestliže se přípravek Dynastat podává ženě, která se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, je třeba použít co nejnižší dávku a doba léčby má být co nejkratší. Při podávání přípravku Dynastat po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Dynastat ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce / uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout dokonce i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálení nebo prodloužení porodu.

Z tohoto důvodu je přípravek Dynastat ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení
Podání jedné dávky parekoxibu kojícím ženám po císařském řezu vedlo k přestupu relativně malého množství parekoxibu a jeho účinného metabolitu valdekoxibu do lidského mateřského mléka, a to vedlo k nízké relativní dávce u kojence (přibližně 1 % mateřské dávky podle hmotnosti). Dynastat nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.3).

Fertilita
Přípravek Dynastat se, podobně jako jiné léčivé přípravky, které inhibují syntézu prostaglandinů, nedoporučuje podávat ženám, které se snaží otěhotnět (viz body 4.3, 5.1 a 5.3).

Na základě mechanizmu účinku mohou NSA oddálit nebo zabránit ruptuře ovariálních folikulů, což souvisí s reverzibilní neplodností u některých žen. U žen, které mají potíže s početím nebo které se podrobují vyšetření pro neplodnost, je nutné zvážit vysazení NSA, včetně přípravku Dynastat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nemocní, kteří během užívání přípravku Dynastat pociťují závratě, vertigo nebo somnolenci, by se měli zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastější nežádoucí účinek přípravku Dynastat je nauzea. Nejzávažnější nežádoucí účinky se objevují méně často až vzácně, a zahrnují kardiovaskulární příhody, jako je infarkt myokardu a vážná hypotenze, stejně jako reakce z přecitlivělosti jako je anafylaxe, angioedém a závažné kožní reakce. Po operaci koronárního arteriálního bypassu měli pacienti, kterým byl podán přípravek Dynastat, vyšší riziko nežádoucích účinků jako jsou kardiovaskulární/tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody/tranzitorní ischemické ataky, plicní embolie a hluboké žilní trombózy; viz bod 4.3 a 5.1), hluboké pooperační infekce a komplikace hojení operační rány po sternotomii.

Souhrn nežádoucích účinků
Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících parekoxib (n = 5402) ve 28 placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedena jako „frekvence není známa“, protože frekvence nelze z dostupných údajů určit. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny MedDRA terminologií a podle klesající závažnosti.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo
Infekce a infestace				
	Faryngitida, alveolární osteitida (suchá dutina)	Abnormální drenáž z operační rány na sternu, infekce rány		
Poruchy krve a lymfatického systému				
	Pooperační anemie	Trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému				
			Anafylaktoidní reakce	
Poruchy metabolismu a výživy				
	Hypokalemie	Hyperglykemie, anorexie		
Psychiatrické poruchy				
	Neklid, insomnie			
Poruchy nervového systému				
	Hypestezie, závrať	Cerebrovaskulární porucha		
Poruchy ucha a labyrintu				

Frekvence výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo
		Bolest ucha		
Srdeční poruchy				
		Infarkt myokardu, bradykardie		Cirkulační kolaps, městnavé srdeční selhání, tachykardie
Cévní poruchy				
	Hypertenze, hypotenze	Hypertenze (zhoršení), ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
	Dechová nedostatečnost	Plicní embolizmus		Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy				
Nauzea	Bolest žaludku, zvracení, zácpa, dyspepsie, flatulence	Gastroduodenální vředy, gastroezofageální reflux, sucho v ústech, neobvyklý břišní poslechový nález	Pankreatitida, ezofagitida, otok úst (otok okolí úst)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
	Pruritus, hyperhidróza	Ekchymóza, vyrážka, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				
	Bolest zad	Artralgie		
Poruchy ledvin a močových cest				
	Oligurie		Akutní selhání ledvin	Selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Periferní edém	Astenie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu		Hypersenzitivita včetně anafylaxe a angioedému
Vyšetření				
	Zvýšení kreatininu v krvi	Zvýšení krevní kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení krevní laktátdehydrogenázy (LDH), zvýšení alanintransaminázy (ALT) zvýšení aspartáttransaminázy (AST)a zvýšení hladiny močoviny v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace				
		Pooperační komplikace (kožní)		

Popis vybraných nežádoucích účinků
Po uvedení přípravku na trh byla v souvislosti s užíváním valdekoxibu hlášena toxická epidermální nekrolýza, přičemž její výskyt nelze vyloučit při podávání parekoxibu (viz bod 4.4). Dále byly v souvislosti s užitím NSA hlášeny následující vzácné závažné nežádoucí účinky, které také nemohou být vyloučeny při použití přípravku Dynastat: bronchospazmus a hepatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Hlášené předávkování parekoxibem mělo za následek stejné nežádoucí účinky, jaké byly pozorované při užívání doporučených dávek parekoxibu.

V případě akutního předávkování je na místě symptomatická a podpůrná léčba. Neexistují specifická antidota. Parekoxib je prolék valdekoxibu. Valdekoxib nelze z organizmu odstranit hemodialýzou. Kvůli silné vazbě valdekoxibu na plazmatické bílkoviny není účinné zvýšení diurézy ani alkalizace moči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivá a protirevmatická léčiva, Koxiby, ATC kód: M01AH04

Parekoxib je prolék valdekoxibu. Valdekoxib je v klinickém dávkovacím rozmezí selektivní inhibitor COX-2. Cyklooxygenáza je zodpovědná za syntézu prostaglandinů. Byly identifikovány dvě izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 izoforma enzymu je indukována prozánětlivými stimuly a pokládá se za zodpovědnou zejména za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se účastní rovněž na ovulaci, implantaci a uzávěru ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a funkce centrálního nervového systému (vyvolání horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Podílí se pravděpodobně i na procesu hojení vředů. COX-2 byla rovněž stanovena ve tkáni kolem žaludečních vředů u člověka, avšak její vztah k hojení vředů nebyl stanoven.

Rozdíly v protidestičkové aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může mít u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí klinický význam. Selektivní inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto pravděpodobně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly destičkový tromboxan. Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.

Parekoxib byl použit v řadě rozsáhlých i menších operací. Účinnost přípravku Dynastat byla stanovena ve studiích bolesti po dentálních operacích, gynekologických operacích (hysterektomie), ortopedických operacích (náhrada kolenního a kyčelního kloubu) a bypassu koronárních artérií. První vnímaný analgetický efekt se objevil po 7-13 minutách s klinicky významnou analgezií po 23 - 29 minutách a nejsilnějším účinkem během 2 hodin od podání jednorázové dávky 40 mg přípravku Dynastat nitrožilně nebo nitrosvalově. Rozsah analgetického účinku dávky 40 mg byl srovnatelný s 60 mg ketorolaku nitrosvalově a 30 mg ketorolaku nitrožilně. Po jednorázovém podání byla doba trvání analgézie závislá na klinickém typu bolesti a podané dávce a pohybovala se v rozmezí od 6 do více než 12 hodin.

Použití parekoxibu po dobu delší než 3 dny
Většina studií byla plánována s podáváním parekoxibu po dobu do 3 dnů. Údaje ze 3 randomizovaných placebem kontrolovaných studií, jejichž protokoly umožňovaly léčbu

parekoxibem po dobu > 3 dnů, byly sloučeny a posléze zanalyzovány. V souhrnné analýze 676 pacientů dostávalo 318 pacientů placebo a 358 pacientů parekoxib. Ze skupiny pacientů léčených parekoxibem dostávalo 317 pacientů parekoxib po dobu až 4 dnů, 32 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze 8 pacientů bylo léčeno až 6 dnů a 1 pacient 7 dnů nebo déle. Ze skupiny pacientů léčených placebem dostávalo 270 pacientů placebo po dobu až 4 dnů, 43 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze 3 pacienti byli léčeni po dobu až 6 dnů a 2 pacienti 7 dnů nebo déle. V obou skupinách byly demografické statistiky podobné. Průměr (SO) délky léčby byl 4,1 (0,4) dne u parekoxibu a 4,2 (0,5) u placeba, rozmezí bylo 4 – 7 dnů u parekoxibu a 4 – 9 dnů u placeba. Výskyt nežádoucích účinků u pacientů dostávajících parekoxib po dobu 4 – 7 dnů (medián délky léčby byl 4 dny) byl po 3. dni léčby nízký a podobný jako u placeba.

Účinek šetřící opioidy
V placebem kontrolované ortopedické a chirurgické studii (n = 1050) užívali pacienti přípravek Dynastat v zahajovací parenterální dávce 40 mg i.v. následované 20 mg 2x denně po dobu minimálně 72 hodin navíc ke standardní léčbě, včetně doplňkových opioidů. Snížení dávky opioidů během léčby přípravkem Dynastat 2. a 3. den bylo 7,2 mg resp. 2,8 mg (37 % resp. 28 %). Toto snížení dávky opioidů bylo doprovázeno významným snížením symptomů z nedostatku opioidů hlášených pacientem. Byla prokázána dodatečná úleva od bolesti v porovnání se samotnými opioidy. V dalších studiích při chirurgických výkonech byla zjištěna podobná pozorování. Nejsou k dispozici údaje nasvědčující o snížení počtu celkových nežádoucích účinků spojených s užíváním parekoxibu v porovnání s placebem, při užívání společně s opioidy.

Gastrointestinální studie
V krátkodobých studiích (7 dní) byl výskyt endoskopicky pozorovaných gastrointestinálních vředů nebo erozí u zdravých mladých i starších osob (nad 65 let věku), kterým byl podáván Dynastat (5 - 21 %), statisticky významně nižší než u nesteroidních antirevmatik (66 – 90 %), i když byl vyšší než u placeba (5 – 12 %).

CABG pooperační studie bezpečnosti
Kromě obvyklého hlášení nežádoucích účinků byly předem stanovené kategorie účinků, posuzované nezávislou komisí odborníků, prověřovány ve 2 placebem kontrolovaných studiích bezpečnosti, kdy pacienti dostávali parekoxib po dobu nejméně 3 dnů a potom byli převedeni na valdekoxib v celkové délce léčby 10-14 dnů. Všichni pacienti dostávali standardní analgetickou péči během léčby. Pacienti užívali nízkou dávku kyseliny acetylsalycilové před randomizací a v průběhu 2 CABG operačních studiích.

První CABG, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie, hodnotila pacienty léčené intravenózně podávaným parekoxibem v dávce 40 mg 2x denně po dobu minimálně 3 dnů, následovaném léčbou valdekoxibem v dávce 40 mg 2x denně (skupina parekoxib/valdekoxib) (n = 311) nebo placebem (skupina placebo/placebo) (n = 151) po dobu 14 dnů. Bylo vyhodnocováno 9 předem stanovených skupin nežádoucích účinků (kardiovaskulární tromboembolické příhody, perikarditida, nový nástup nebo exacerbace městnavého srdečního selhání, renální selhání/dysfunkce, komplikace vředů v horní části GI traktu, velké krvácení – mimo GI trakt, infekce, neinfekční plicní komplikace a úmrtí). Významně větší incidence ($p < 0,05$) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod (infarkt myokardu, ischémie, cévní mozková příhoda, trombóza hlubokých žil a plicní embolie) byla pozorována ve skupině parekoxib/valdekoxib v porovnání se skupinou placebo/placebo v období i.v. podávání léku (2,2 % resp. 0,0 %) i během trvání celé studie (4,8 % resp. 1,3 %). Komplikace operační rány (nejčastěji zahrnující ránu po sternotomii) byly pozorovány ve zvýšené míře ve skupině parekoxib/valdekoxib.

V druhé CABG studii byly vyhodnocovány 4 předem stanovené kategorie nežádoucích účinků (kardiovaskulární/tromboembolické; renální dysfunkce/selhání; vředy/krvácení v horní části GI traktu; komplikace operační rány). Pacienti byli během 24 hodin po provedení operace koronárního arteriálního bypassu randomizováni do následujících skupin: 1. skupina - počáteční dávka parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu nejméně 3 dnů, následovaná perorálně podaným valdekoxibem (20 mg po 12 hodinách) (n = 544) po zbytek 10 denní léčby; 2. skupina – i.v. podané placebo následované perorálně podaným valdekoxibem (n = 544); 3. skupina – i.v. podané placebo

následované perorálně podaným placebem (n=548). Byla pozorována významně vyšší incidence (p = 0,033) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině parekoxib/valdekoxib (2,0 %), v porovnání se skupinou placebo/placebo (0,5 %). Léčba placebem/valdekoxibem byla spojena i s vyšší incidencí kardiovaskulárních/tromboembolických příhod, ale tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tři ze šesti kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině placebo/valdekoxib se objevily v období léčby placebem, tito pacienti nedostali valdekoxib. Předem stanovené kategorie příhod, které se objevili s nejvyšší incidencí ve všech třech léčebných skupinách, zahrnovaly kategorii komplikací v operační ráně, včetně hluboké pooperační infekce a hojení operační rány po sternotomii.

Neobjevily se významné rozdíly mezi aktivní léčbou a placebem v žádné jiné předem stanovené kategorii příhod (renální dysfunkce/selhání; komplikace vředů v horní části GI traktu; komplikace operační rány).

Studie bezpečnosti v obecné chirurgii
Ve velké studii především ortopedické/obecné chirurgie (n = 1050) dostali pacienti počáteční dávku parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu minimálně 3 dnů, následovanou perorálně podaným valdekoxibem (20 mg po 12 hodinách) (n = 525) po zbytek 10 denní léčby; nebo i.v. podané placebo následované perorálně podaným placebem (n = 525). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve všeobecném bezpečnostním profilu, zahrnující stejné predefinované kategorie příhod použité v druhé CABG studii, při léčbě ve skupině parekoxib/valdekoxib v porovnání se skupinou užívající placebo.

Studie na krevních destičkách
V sérii malých studií s opakovanými dávkami u zdravých mladých i starších dobrovolníků neměl přípravek Dynastat 20 mg a 40 mg 2x denně žádný vliv na agregaci destiček a dobu krvácení v porovnání s placebem. U mladých dobrovolníků nemělo podání přípravku Dynastat v dávce 40 mg 2x denně klinicky významný vliv na inhibici destičkových funkcí kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. nebo i.m. injekci se parekoxib enzymatickou hydrolýzou v játrech rychle mění na valdekoxib, farmakologicky účinný metabolit.

Absorpce
Hladina valdekoxibu po podání jednotlivé dávky přípravku Dynastat hodnocena podle plochy pod křivkou časového průběhu koncentrací léčiva v krvi (AUC) a maximální sérové koncentrace (C_{max}) je v rozmezí klinických dávek přibližně lineární. AUC a C_{max} při podávaní 2x denně jsou lineární do 50 mg i.v. a 20 mg i.m.. Rovnovážné plazmatické koncentrace valdekoxibu bylo dosaženo do 4 dnů při podávání 2x denně.

Po jednorázovém podání 20 mg parekoxibu i.v. a i.m., je dosaženo C_{max} valdekoxibu přibližně za 30 minut resp. za 1 hodinu. Hladina valdekoxibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC a C_{max}. Hladina parekoxibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC. Průměrná C_{max} parekoxibu po i.m. podání byla nižší v porovnání s nitrožilním bolusem, což souvisí s pomalejší extravaskulární absorpcí po i.m. podání. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky důležité, protože C_{max} valdekoxibu je srovnatelná s C_{max} po podání parekoxibu i.m. a i.v.

Distribuce
Distribuční objem valdekoxibu po i.v. podání je přibližně 55 l. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 98% při koncentraci dosažené po nejvyšší doporučené dávce 80 mg/den. Valdekoxib, ne však parekoxib, výrazně prostupuje do erytrocytů.

Biotransformace
Parekoxib se *in vivo* rychle a téměř úplně konvertuje na valdekoxib a kyselinu propionovou s plazmatickým poločasem přibližně 22 minut. Valdekoxib se eliminuje jaterním metabolismem, který

zahrnuje různé cesty, včetně izoenzymů cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2C9 a glukuronidace (cca 20 %) sulfonamidové skupiny. Hydroxylovaný metabolit valdekoxibu (cestou CYP) identifikovaný v lidské plazmě je aktivním inhibitorem COX-2. Představuje přibližně 10% koncentrace valdekoxibu, vzhledem k nízkým koncentracím tohoto metabolitu se však nepředpokládá významný klinický účinek po podání terapeutických dávek parekoxibu.

Eliminace
Valdekoxib se vylučuje játry. Méně než 5 % nezměněného valdekoxibu je nalézáno v moči. Nemetabolizovaný parekoxib se v moči nenachází a jen stopová množství byla nalezena ve stolici. Asi 70 % dávky se vylučuje močí jako neaktivní metabolity. Plazmatická clearance valdekoxibu (CLp) je zhruba 6 l/ hod. Po i.v. nebo i.m. podání parekoxibu je eliminační poločas valdekoxibu (t½) kolem 8 hodin.

Starší pacienti
Dynastat byl podán ve farmakokinetických a terapeutických studiích 335 starším dobrovolníkům (65 - 96 let). U zdravých starších dobrovolníků byla clearance po perorálním podání valdekoxibu snížená, což způsobilo přibližně o 40 % vyšší plazmatické koncentrace valdekoxibu v porovnání se zdravými mladšími dobrovolníky. V přepočtu na tělesnou hmotnost byla plazmatická koncentrace valdekoxibu v ustáleném stavu o 16 % vyšší u starších žen než u starších mužů (viz bod 4.2).

Ledvinná insuficience
U nemocných s různým stupněm ledvinné nedostatečnosti byl po podání 20 mg přípravku Dynastat i.v. parekoxib rychle odstraněn z plazmy. Protože eliminace valdekoxibu ledvinami není pro jeho eliminaci důležité, nebyly změny v clearance valdekoxibu pozorovány ani u nemocných se závažným stupněm ledvinné nedostatečnosti nebo u nemocných na dialýze (viz bod 4.2).

Jaterní insuficience
Jaterní nedostatečnost středního stupně nepůsobila snížení přeměny parekoxibu na valdekoxib.
U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (Child-Pugh skóre 7 - 9) by měla být léčba zahájena polovinou denní doporučené dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávka by měla být snížena na 40 mg, neboť koncentrace valdekoxibu byly u těchto nemocných více než dvojnásobné (o 130 %). Použití přípravku Dynastat u nemocných se závažným stupněm jaterní nedostatečnosti nebylo sledováno a proto se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání při dvojnásobné expozici parekoxibu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nicméně ve studiích toxicity po opakovaných dávkách na psech a potkanech byla systémová expozice valdekoxibu (aktivní metabolit parekoxibu) přibližně 0,8násobkem expozice u osob nad 65 let věku při maximální denní doporučené dávce 80 mg. Vyšší dávky byly spojeny se zhoršeným a opožděným hojením kožních infekcí, což je účinek zřejmě související s inhibicí COX-2.

Při testech reprodukční toxicity u králíků se objevily postimplantační ztráty, resorpce a retardace hmotnosti plodu v dávkách, které nevykazovaly toxicitu pro matku. U potkanů nebyl zjištěn vliv parekoxibu na samčí a samičí fertilitu.

Účinek parekoxibu nebyl hodnocen v pozdní fázi těhotenství a v pre- a postnatálním období.

Parekoxib podaný jednorázově i.v. kojícím potkanům měl za následek koncentrace parekoxibu, valdekoxibu a jeho aktivního metabolitu v mléce, které byly obdobné koncentracím v plazmě matky.

Karcinogenní potenciál parekoxibu nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Hydrogenfosforečnan sodný
Kyselina fosforečná a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dynastat a opioidy by neměly být podány společně v jedné stříkačce.

K rekonstituci se **nedoporučuje** použití roztoku Ringer-laktát nebo Ringer-laktát s 5% glukosou (50 mg/ml), protože mohou způsobit vysrážení.

Nedoporučuje se použití vody pro injekci, protože výsledný roztok není izotonický.

Po rekonstituci
Dynastat nesmí být podán do infuzní soupravy obsahující jiný léčivý přípravek. I.v. souprava musí být před a po injekci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem (viz bod 6.6).

Nedoporučuje se podání rekonstituovaného přípravku Dynastat do i.v. soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktátu nebo s jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny v bodě 6.6, neboť může dojít k vysrážení.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti nenaředěného přípravku je 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku, který nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce, byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C. Proto je 24 hodin považováno za maximální dobu použitelnosti přípravku. Nicméně pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, doporučuje se (vzhledem k významnému riziku mikrobiologické kontaminace injekčních přípravků) naředěný roztok použít okamžitě. Jestliže nejsou tyto požadavky splněny, jsou podmínky a doba uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 12 hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před rekonstitucí žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička s práškem
Skleněná lahvička typu I z bezbarvého skla o objemu 5 ml s uzávěrem z butylové pryže, pokrytým fialovým odnímatelným víčkem z polypropylenu překrytým hliníkovým uzávěrem.

Ampule s rozpouštědlem
2ml ampule: z bezbarvého skla, typ I Ph Eur

Dynastat se dodává jako sterilní, jednodávková lahvička, která je balena společně s 2ml ampulí s obsahem 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (různé velikosti a konfigurace balení viz níže).

Velikosti balení
1 + 1: obsahuje 1 lahvičku s práškem a 1 ampuli s rozpouštědlem.
3 + 3: obsahuje 3 lahvičky s práškem a 3 ampule s rozpouštědlem.
5 + 5: obsahuje 5 lahviček s práškem a 5 ampulí s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Dynastat je třeba před použitím naředit. Přípravek Dynastat neobsahuje konzervační látky. Pro přípravu roztoku je třeba užít aseptické techniky.

Ředicí roztoky
Přípravek Dynastat 40 mg rozpusťte ve 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

K rekonstituci přípravku můžete použít dále **pouze**:
- roztok glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi.

Příprava roztoku
Pro rekonstituci lyofilizovaného parekoxibu použijte aseptické techniky. Sejměte fialové odnímatelné víčko, aby byla přístupná centrální část gumové zátky lahvičky. Sterilní jehlou a stříkačkou natáhněte 2 ml vhodného rozpouštědla, propíchněte centrální část gumové zátky a vstříkněte rozpouštědlo do 40mg lahvičky. Jemným krouživým pohybem rozpusťte dokonale prášek a před použitím zkontrolujte rekonstituovaný přípravek. Celý obsah lahvičky je nutné natáhnout do stříkačky a je určen k jednorázovému podání.

Po rekonstituci by měl vzniknout čirý roztok. Přípravek Dynastat je nutné vizuálně zkontrolovat na přítomnost částeček a zabarvení. Roztok nesmí být podán, pokud je pozorováno zabarvení, zákal nebo částečky. Dynastat je třeba do 24 hodin po rekonstituci podat (viz bod 6.3), nebo zlikvidovat.

Naředěný roztok je izotonický.

Kompatibilita roztoku při podání v i.v. soupravě
Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi, nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Přípravek je určen k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/02/209/006-8

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 24. ledna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách

Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA 40 mg lahvičky

TEXT NA KRABIČCE – EU/1/02/209/005

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek pro injekční roztok
parekoxib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu, odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu. Po rekonstituci 2 ml rozpouštědla je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje hydrogenfosforečnan sodný, kyselinu fosforečnou a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

10 lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní nebo intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Naředěný přípravek musí být použit okamžitě (do 24 hodin, byl-li připraven za aseptických podmínek) a nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Pro další informace o uchovávání viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/209/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičce: 40 mg

TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU/1/02/209/005

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dynastat 40 mg prášek na injekci
parekoxib
i.v./i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA: 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

TEXT NA KRABIČCE – EU/1/02/209/006

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
parekoxib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg parecoxibu, odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu. Po rekonstituci 2 ml rozpouštědla je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje hydrogenfosforečnan sodný, kyselinu fosforečnou a hydroxid sodný.

2 ml rozpouštědla obsahují chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 lahvička s práškem a 1 ampule s rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní nebo intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Naředěný přípravek musí být použit okamžitě (do 24 hodin, byl-li připraven za aseptických podmínek) a nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
Pro další informace o uchovávání viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/209/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA: 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

TEXT NA KRABIČCE – EU/1/02/209/007

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
parekoxib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu, odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu. Po rekonstituci 2 ml rozpouštědla je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje hydrogenfosforečnan sodný, kyselinu fosforečnou a hydroxid sodný.

2 ml rozpouštědla obsahují chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

3 lahvičky s práškem a 3 ampule s rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní nebo intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Naředěný přípravek musí být použit okamžitě (do 24 hodin, byl-li připraven za aseptických podmínek) a nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
Pro další informace o uchovávání viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/209/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA: 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

TEXT NA KRABIČCE – EU/1/02/209/008

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
parekoxib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu, odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu. Po rekonstituci 2 ml rozpouštědla je koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují 40 mg parekoxibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje hydrogenfosforečnan sodný, kyselinu fosforečnou a hydroxid sodný.

2 ml rozpouštědla obsahují chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

5 lahviček s práškem a 5 ampulí rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní nebo intramuskulární podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Naředěný přípravek musí být použit okamžitě (do 24 hodin, byl-li připraven za aseptických podmínek) a nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.
Pro další informace o uchovávání viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/209/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičce: 40 mg

TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 a EU/1/02/209/008

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dynastat 40 mg prášek na injekci
parekoxib
i.v./i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičce rozpouštědla: 2 ml

TEXT NA ŠTÍTKU LAHVIČKY – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 a EU/1/02/209/008

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Ředící roztok pro Dynastat 40 mg

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dynastat 40 mg prášek pro injekční roztok
parekoxib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Dynastat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynastat používat
3. Jak se Dynastat používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Dynastat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Dynastat a k čemu se používá

Přípravek Dynastat obsahuje léčivou látku parekoxib.

Dynastat se používá u dospělých ke krátkodobé léčbě bolesti po operaci. Přípravek patří do skupiny léků nazvaných inhibitory COX-2 (zkratka pro inhibitory cyklooxygenázy 2). Bolest a otoky jsou někdy působeny látkami tělu vlastními, které se nazývají prostaglandiny. Dynastat snižuje množství tohoto typu prostaglandinů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynastat používat

Nepoužívejte Dynastat
- jestliže jste alergický(á) na parekoxib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci (zvláště závažnou kožní reakci) na jakýkoliv přípravek
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na skupinu přípravků zvaných „sulfonamidy“ (některá antibiotika užívaná k léčbě infekcí)
- jestliže máte v současné době aktivní žaludeční vředy nebo krvácení do žaludku či střeva
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) nebo jiná NSA (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen) nebo COX-2 inhibitory. Reakce může zahrnovat dušnost (bronchospazmus), ucpaný nos, svědění pokožky, vyrážku nebo otok obličeje, rtů či jazyka, nebo jiné reakce z přecitlivělosti nebo nosní polypy po užití těchto léků.
- jestliže jste více než 6 měsíců těhotná
- jestliže kojíte
- jestliže trpíte závažnou chorobou jater
- jestliže máte zánětlivé střevní onemocnění (ulcerativní kolitida nebo Crohnova choroba)
- jestliže trpíte srdečním selháním
- jestliže máte podstoupit operaci srdce nebo operační výkon na cévách (včetně jakéhokoliv výkonu na věnčitých cévách)
- jestliže máte prokázané onemocnění srdce a/nebo cerebrovaskulární onemocnění (onemocnění mozkových cév), např. jste prodělal(a) srdeční infarkt, cévní mozkovou příhodu, malou (přechodnou) cévní mozkovou příhodu, nebo máte ucpané cévy vedoucí k srdci či mozku, nebo

jste podstoupil(a) operaci ke zprůchodnění cév nebo bypass (chirurgický způsob léčby zúžené nebo uzavřené tepny)
- jestliže máte, nebo jste měl(a) oběhové potíže (onemocnění tepen na končetinách).

Pokud se Vás cokoliv z uvedeného týká, nebude Vám injekce podána. **Informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Upozornění a opatření

Nepoužívejte přípravek Dynastat, trpíte-li v současnosti žaludečními nebo střevními vředy nebo krvácením gastrointestinálního traktu.

Nepoužívejte přípravek Dynastat, trpíte-li závažným onemocněním jater.

Před použitím přípravku Dynastat se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste již někdy dříve trpěl(a) vředy, krvácením nebo perforací (proděravěním) žaludku nebo střev
- jste měl(a) po jakémkoli přípravku kožní reakci (např. vyrážku, kopřivku, otok, puchýře, červené žilky)
- užíváte kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) nebo jiná nesteroidní antirevmatika (např. ibuprofen)
- kouříte nebo pijete alkohol
- máte cukrovku
- trpíte anginou pectoris (onemocnění srdce), krevními sraženinami, vysokým krevním tlakem nebo zvýšeným cholesterolem
- užíváte léky proti shlukování krevních destiček
- trpíte zadržováním tekutin (otoky)
- máte chorobu jater nebo ledvin
- jste dehydratován(a) – ke ztrátě tekutin může dojít, pokud jste měl(a) průjem, zvracel(a) jste nebo jste nebyl(a) schopen(na) pít tekutiny
- jste léčen(a) pro infekci. Přípravek Dynastat může maskovat horečku (která je příznakem infekce).
- užíváte léky snižující krevní srážlivost (např. warfarin/přípravky podobné warfarinu nebo nové ústy podávané protisrážlivé léky, např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban)
- užíváte léky zvané kortikosteroidy (např. prednison)
- užíváte léky určené k léčbě deprese ze skupiny léčiv zvaných selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (např. sertralin).

Používání přípravku Dynastat může vést ke zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení existujícího vysokého krevního tlaku, což může mít za následek nárůst srdečních nežádoucích účinků. Váš lékař by měl během léčby přípravkem Dynastat pravidelně sledovat Váš krevní tlak.

Při používání přípravku Dynastat se mohou objevit kožní vyrážky, které mohou být život ohrožující. Při prvním výskytu kožní vyrážky, puchýřů a olupování kůže, postižení sliznic nebo jakýchkoli jiných známek přecitlivělosti je třeba léčbu ukončit. Pokud se u Vás rozvine vyrážka, jiné příznaky na kůži nebo na sliznicích (například na vnitřní straně tváří nebo rtů), okamžitě se poraďte s lékařem a sdělte mu, že užíváte tento přípravek.

Děti a dospívající
Dětem a dospívajícím mladším 18 let nesmí být přípravek Dynastat podán.

Další léčivé přípravky a přípravek Dynastat:
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Léky se někdy mohou navzájem ovlivňovat. Lékař může snížit dávku přípravku Dynastat nebo jiných léků nebo budete muset začít užívat jiný lék. Je obzvláště důležité zmínit tyto léky:

- Kyselina acetylsalicylová (aspirin) nebo jiné protizánětlivé léky
- Flukonazol – určený k léčbě houbových infekcí
- ACE inhibitory, inhibitory angiotensinu II, beta-blokátory a diuretika – určené k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních potíží
- Cyklosporin nebo takrolimus – léky podávané po transplantacích
- Warfarin nebo jiné warfarinu podobné léky určené k prevenci srážení krve včetně novějších léků, jako je apixaban, dabigatran a rivaroxaban
- Lithium – určené k léčbě depresí
- Rifampicin – určený k léčbě bakteriálních infekcí
- Antiarytmika – léky určené k léčbě nepravidelností srdečního rytmu
- Fenytoin nebo karbamazepin – určené k léčbě epilepsie
- Methotrexát – určený k léčbě revmatoidní artritidy nebo zhoubného bujení
- Diazepam – určený k utlumení (zklidnění) a k léčbě úzkosti
- Omeprazol – určený k léčbě vředů

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Nepoužívejte** přípravek Dynastat, pokud jste v posledních 3 měsících těhotenství, protože by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě nebo způsobit problémy při porodu. Přípravek může Vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami a se srdcem. Může ovlivnit sklon ke krvácení jak u Vás, tak u Vašeho dítěte a může způsobit, že porod proběhne později nebo bude trvat déle, než se očekávalo. Nepoužívejte přípravek Dynastat během prvních 6 měsíců těhotenství, pokud to není nezbytně nutné a nedoporučí Vám to lékař. Jestliže potřebujete léčbu v tomto období nebo v době, kdy se snažíte otěhotnět, je třeba použít co možná nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Pokud používáte od 20. týdne těhotenství přípravek Dynastat po dobu delší než několik dní, může to způsobit nenarozenému dítěti problémy s ledvinami, což může vést ke snížení hladiny plodové vody, která dítě obklopuje (oligohydramnion) nebo ke zúžení tepny (ductus arteriosus) v srdci dítěte. Pokud potřebujete léčbu delší než několik dní, lékař Vám může doporučit další kontroly.
- **Pokud kojíte**, nesmíte Dynastat použít, protože malé množství přípravku Dynastat přechází do mateřského mléka.
- NSA, včetně přípravku Dynastat, mohou snížit možnost otěhotnění. Informujte svého lékaře, pokud plánujete otěhotnět nebo máte potíže s otěhotněním.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud po podání injekce pociťujete závratě nebo únavu, měl(a) byste se zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů, dokud se opět nebudete cítit lépe.

Přípravek Dynastat obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru; to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Dynastat používá

Dynastat Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Před podáním injekce rozpustí prášek a podají Vám lék do žíly nebo do svalu. Injekce Vám může být podána rychle a přímo do žíly nebo infuzní kanylou (tenká trubička zavedená do žíly), nebo pomalu hluboko do svalu. Dynastat Vám bude podáván pouze krátkou dobu a pouze pro úlevu od bolesti.

Obvyklá počáteční dávka je 40 mg.
Můžete dostat další dávku – buď 20 mg nebo 40 mg - během 6 - 12 hodin od podání první dávky.

Nebude Vám podána dávka vyšší než 80 mg během 24 hodin.

Některým nemocným mohou být podány nižší dávky:
- pacienti s chorobami jater
- pacienti se závažným onemocněním jater
- pacienti starší 65 let s tělesnou hmotností pod 50 kg
- pacienti užívající flukonazol.

Je-li přípravek Dynastat podáván se silnými léky proti bolesti (nazývanými opioidní analgetika) jako je morfin, bude dávka přípravku Dynastat stejná jako je uvedeno výše.

Bylo-li Vám podáno více přípravku Dynastat, můžete zaznamenat některý z hlášených nežádoucích účinků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě přestaňte používat přípravek Dynastat a informujte svého lékaře
- jestliže se objeví vyrážka nebo vředy na jakékoliv části Vašeho těla (např. kůže, ústa, oči, obličej, rty nebo jazyk), nebo se rozvinou jiné příznaky alergické reakce, jako je kožní vyrážka, otoky obličeje, rtů a jazyka, které mohou způsobit sípot, potíže s dýcháním nebo polykáním (může být smrtelné) – toto se objevuje **vzácně**
- jestliže se Vám na kůži objeví otok, puchýře nebo se kůže olupuje – frekvence výskytu není známa
- nástup kožních reakcí se může objevit kdykoliv, ale nejčastěji během prvního měsíce léčby; zdá se, že počet hlášených příhod je vyšší při užití valdekoxibu (látky příbuzné parekoxibu) v porovnání s jinými COX-2 inhibitory
- máte-li žloutenku (Vaše kůže nebo bělmo očí vypadá žlutě)
- objeví-li se jakékoliv příznaky krvácení do žaludku nebo střev, jako např. černá stolice nebo stolice s příměsí krve, případně zvracíte krev.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10
- nevolnost (pocit nemoci)

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10
- může dojít ke zvýšení nebo snížení krevního tlaku
- mohou se objevit bolesti zad
- mohou otéci klouby, bérce a nohy (zadržování tekutin)
- můžete mít pocit znecitlivění – Vaše kůže necítí bolest nebo dotyk
- můžete zvracet, mít bolesti žaludku, poruchu trávení, zácpu, nadýmání a větry
- laboratorní testy mohou prokázat abnormální funkci ledvin
- můžete se cítit rozrušený/á nebo mít potíže s usínáním
- závratě
- existuje riziko vzniku anémie – změny červených krvinek po operaci, které mohou způsobit únavu a dušnost
- může Vás bolet v krku nebo můžete mít potíže s dýcháním (pocit krátkého dechu)
- může Vás svědit pokožka
- můžete močit méně než obvykle
- suché zubní lůžko (zánět a bolest po vytržení zubu)
- zvýšené pocení

- nízká hladina draslíku ve výsledcích krevních testů.

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100
- náhlá srdeční příhoda
- riziko onemocnění mozku, např. cévní mozková příhoda, krátkodobá funkční porucha mozku (přechodné snížení průtoku krve do mozku)/mrtvička nebo angina pectoris, nebo ucpání krevních cév vedoucích do srdce nebo mozku
- krevní sraženiny v plicích
- zhoršení vysokého krevního tlaku
- vředy v trávícím systému, chronický zpětný tok kyselého žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu (reflux)
- srdce může bít pomaleji
- nízký krevní tlak při vstávání
- krevní testy mohou prokázat abnormální funkci jater
- mohou se Vám snadno udělat modřiny kvůli nedostatku krevních destiček
- může dojít k infekci operačních ran, neobvyklý výtok z operačních ran
- změna barvy kůže nebo tvorba modřin
- komplikované hojení ran po operaci
- vysoká hladina cukru ve výsledcích krevních testů
- bolest nebo reakce v místě vpichu
- vyrážka nebo kopřivka
- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- bolest kloubů
- vysoká hladina krevních enzymů v krevních testech ukazující na zranění nebo stres srdce, mozku nebo svalové tkáně
- sucho v ústech
- svalová slabost
- bolest ucha
- neobvyklé zvuky v dutině břišní.

Vzácné: mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000
- akutní selhání ledvin
- hepatitida (zánět jater)
- zánět jícnu
- zánět slinivky (může způsobit bolest žaludku).

Není známo: frekvenci nelze z dostupných dat určit
- kolaps (zhroucení) jako důsledek závažného poklesu krevního tlaku
- srdeční selhání
- selhání ledvin
- zrychlená nebo nepravidelná srdeční akce
- dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Dynastat uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Doporučuje se, aby byl přípravek Dynastat podán co nejdříve po naředění rozpouštědlem, přestože může být skladován za přesného dodržení pokynů uvedených na konci této příbalové informace.

Injekční roztok musí být čirá bezbarvá tekutina. Pokud by v roztoku **byly částečky** nebo pokud by prášek nebo rozpouštědlo byly zbarveny, přípravek nebude podán.

6. Obsah balení a další informace

Co Dynastat obsahuje

- Léčivou látkou je parekoxib (ve formě sodné soli parekoxibu). Jedna lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu (odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu). Po rozpuštění ve 2 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje přípravek Dynastat přibližně 0,44 mEq sodíku v jedné lahvičce.

- Dalšími složkami jsou:

  Hydrogenfosforečnan sodný
  Kyselina fosforečná a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)

Jak Dynastat vypadá a co obsahuje toto balení
Dynastat je bílý až téměř bílý prášek.
Prášek je v lahvičce z bezbarvého skla (5 ml) utěsněné zátkou s fialovým víčkem na hliníkové záklapce.
Balení obsahuje 10 skleněných lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: https://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování. Doporučená dávka přípravku je 40 mg podaných intravenózně (i.v.) nebo intramuskulárně (i.m.), následována podle potřeby dávkou 20 mg nebo 40 mg každých 6-12 hodin, přičemž nesmí přesáhnout 80 mg/den. Nitrožilní injekce může být podána rychle a přímo do žíly nebo i.v. linky. Nitrosvalová injekce se podává pomalu a hluboko do svalu.

Klinické zkušenosti s podáváním přípravku Dynastat po dobu delší než 3 dny jsou omezené.

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární riziko specifických inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2) se může zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutné podávat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu.

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závažné hypotenze, která se vyskytla krátce po aplikaci parekoxibu. Některé z těchto případů nebyly doprovázeny jinými příznaky anafylaxe. Ošetřující lékař by měl být připraven závažnou hypotenzi léčit.

Přípravek se podává nitrosvalově (i.m.) nebo nitrožilně (i.v.). Nitrosvalová injekce se podává pomalu a hluboko do svalu a nitrožilní injekce (i.v. bolus) může být podána rychle a přímo do žíly nebo i.v. soupravy.

Podání jinou cestou než i.v. nebo i.m.
Jiné cesty podání než i.v. nebo i.m. (např. intraartikulární či intratekální) nebyly studovány a neměly by se proto používat.

Ředicí roztoky
Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a smí být naředěn pouze**:**
- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi; nebo
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi

Následující roztoky nesmí být pro rekonstituci použity:
- Užití roztoku Ringer-laktát nebo glukosy 50 mg/ml (5%) v roztoku Ringer-laktát může způsobit vysrážení parekoxibu v roztoku a proto se pro rekonstituci **nedoporučuje.**
- Užití sterilní vody na injekci pro rekonstituci se **nedoporučuje**, protože výsledný roztok není izotonický.

Příprava roztoku
Při rozpouštění lyofilizovaného parekoxibu (ve formě sodné soli) použijte aseptické techniky.
Lahvička 40 mg: Sejměte fialové víčko, aby se odkryla střední část gumové zátky 40 mg lahvičky parekoxibu. Za použití sterilní jehly a stříkačky natáhněte 2 ml vhodného rozpouštědla a po propíchnutí gumové zátky vstříkněte rozpouštědlo do 40 mg lahvičky.

Rozpusťte úplně prášek mírným krouživým pohybem a před použitím zkontrolujte připravený roztok.

Připravený roztok nesmí být použit, pokud je zbarven, zakalen nebo obsahuje částečky.

Pro jednorázové podání je nutné natáhnout celý obsah lahvičky. Je-li potřeba podat nižší dávku než 40 mg, zbylý přípravek zlikvidujte.

Kompatibilita při podání v i.v. soupravě
Je-li přípravek Dynastat kombinován v roztoku s jinými léčivými přípravky, může dojít k jeho vysrážení. Proto nesmí být přípravek Dynastat během rekonstituce nebo podání injekce mísen s jinou látkou. Je-li u pacienta použita stejná i.v. souprava pro podání jiného léčivého přípravku, musí být před a po injekci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem.

Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem je možné Dynastat injikovat pouze i.v. nebo i.m., nebo do i.v. soupravy s následujícími:

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi;
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi;
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi; nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Nedoporučuje se podání rekonstituovaného přípravku do i.v. soupravy s 50 mg/ml glukosy (5%) v roztoku Ringer-laktátu nebo s jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny v tomto bodě, neboť může dojít k vysrážení z roztoku.

Roztok je určen k jednorázovému podání, nesmí být uchováván v chladničce nebo v mrazničce.
Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C. Proto je 24 hodin považováno za maximální dobu použitelnosti přípravku. Nicméně pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, doporučuje se (vzhledem k významnému riziku mikrobiologické kontaminace injekčních přípravků) naředěný roztok použít okamžitě. Jestliže nejsou tyto požadavky splněny, jsou podmínky a doba uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 12 hodin při teplotě do 25 °C.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
parekoxib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Dynastat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynastat používat
3. Jak se Dynastat používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Dynastat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Dynastat a k čemu se používá

Přípravek Dynastat obsahuje léčivou látku parekoxib.

Dynastat se používá u dospělých ke krátkodobé léčbě bolesti po operaci. Přípravek patří do skupiny léků nazvaných inhibitory COX-2 (zkratka pro inhibitory cyklooxygenázy 2). Bolest a otoky jsou někdy působeny látkami tělu vlastními, které se nazývají prostaglandiny. Dynastat snižuje množství tohoto typu prostaglandinů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dynastat používat

Nepoužívejte Dynastat
- jestliže jste alergický(á) na parekoxib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste měl(a) závažnou alergickou reakci (zvláště závažnou kožní reakci) na jakýkoliv přípravek
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na skupinu přípravků zvaných „sulfonamidy“ (některá antibiotika užívaná k léčbě infekcí)
- jestliže máte v současné době aktivní žaludeční vředy nebo krvácení do žaludku či střeva
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) nebo jiná NSA (nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen) nebo COX-2 inhibitory. Reakce může zahrnovat dušnost (bronchospazmus), ucpaný nos, svědění pokožky, vyrážku nebo otok obličeje, rtů či jazyka, nebo jiné reakce z přecitlivělosti nebo nosní polypy po užití těchto léků.
- jestliže jste více než 6 měsíců těhotná
- jestliže kojíte
- jestliže trpíte závažnou chorobou jater
- jestliže máte zánětlivé střevní onemocnění (ulcerativní kolitida nebo Crohnova choroba)
- jestliže trpíte srdečním selháním
- jestliže máte podstoupit operaci srdce nebo operační výkon na cévách (včetně jakéhokoliv výkonu na věnčitých cévách)
- jestliže máte prokázané onemocnění srdce a/nebo cerebrovaskulární onemocnění (onemocnění mozkových cév), např. jste prodělal(a) srdeční infarkt, cévní mozkovou příhodu, malou (přechodnou) cévní mozkovou příhodu, nebo máte ucpané cévy vedoucí k srdci či mozku, nebo

jste podstoupil(a) operaci ke zprůchodnění cév nebo bypass (chirurgický způsob léčby zúžené nebo uzavřené tepny)
- jestliže máte, nebo jste měl(a) oběhové potíže (onemocnění tepen na končetinách).

Pokud se Vás cokoliv z uvedeného týká, nebude Vám injekce podána. **Informujte okamžitě svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Upozornění a opatření

Nepoužívejte přípravek Dynastat, trpíte-li v současnosti žaludečními nebo střevními vředy nebo krvácením gastrointestinálního traktu.

Nepoužívejte přípravek Dynastat, trpíte-li závažným onemocněním jater.

Před použitím přípravku Dynastat se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste již někdy dříve trpěl(a) vředy, krvácením nebo perforací (proděravěním) žaludku nebo střev
- jste měl(a) po jakémkoli přípravku kožní reakci (např. vyrážku, kopřivku, otok, puchýře, červené žilky)
- užíváte kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) nebo jiná nesteroidní antirevmatika (např. ibuprofen)
- kouříte nebo pijete alkohol
- máte cukrovku
- trpíte anginou pectoris (onemocnění srdce), krevními sraženinami, vysokým krevním tlakem nebo zvýšeným cholesterolem
- užíváte léky proti shlukování krevních destiček
- trpíte zadržováním tekutin (otoky)
- máte chorobu jater nebo ledvin.
- jste dehydratován(a) – ke ztrátě tekutin může dojít, pokud jste měl(a) průjem, zvracel(a) jste nebo jste nebyl(a) schopen(na) pít tekutiny
- jste léčen(a) pro infekci. Přípravek Dynastat může maskovat horečku (která je příznakem infekce).
- užíváte léky snižující krevní srážlivost (např. warfarin/přípravky podobné warfarinu nebo nové ústy podávané léky, např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban)
- užíváte léky zvané kortikosteroidy (např. prednison)
- užíváte léky určené k léčbě deprese ze skupiny léčiv zvaných selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (např. sertralin).

Používání přípravku Dynastat může vést ke zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení existujícího vysokého krevního tlaku, což může mít za následek nárůst srdečních nežádoucích účinků. Váš lékař by měl během léčby přípravkem Dynastat pravidelně sledovat Váš krevní tlak.

Při používání přípravku Dynastat se mohou objevit kožní vyrážky, které mohou být život ohrožující. Při prvním výskytu kožní vyrážky, puchýřů a olupování kůže, postižení sliznic nebo jakýchkoli jiných známek přecitlivělosti je třeba léčbu ukončit. Pokud se u Vás rozvine vyrážka, jiné příznaky na kůži nebo na sliznicích (například na vnitřní straně tváří nebo rtů), okamžitě se poraďte s lékařem a sdělte mu, že užíváte tento přípravek.

Děti a dospívající
Dětem a dospívajícím mladším 18 let nesmí být přípravek Dynastat podán.

Další léčivé přípravky a přípravek Dynastat
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Léky se někdy mohou navzájem ovlivňovat. Lékař může snížit dávku přípravku Dynastat nebo jiných léků nebo budete muset začít užívat jiný lék. Je obzvláště důležité zmínit tyto léky:

- Kyselina acetylsalicylová (aspirin) nebo jiné protizánětlivé léky
- Flukonazol – určený k léčbě houbových infekcí
- ACE inhibitory, inhibitory angiotensinu II, beta-blokátory a diuretika – určené k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních potíží
- Cyklosporin nebo takrolimus – léky podávané po transplantacích
- Warfarin nebo jiné warfarinu podobné léky určené k prevenci srážení krve včetně novějších léků, jako je apixaban, dabigatran a rivaroxaban
- Lithium – určené k léčbě depresí
- Rifampicin – určený k léčbě bakteriálních infekcí
- Antiarytmika – léky určené k léčbě nepravidelností srdečního rytmu
- Fenytoin nebo karbamazepin – určené k léčbě epilepsie
- Methotrexát – určený k léčbě revmatoidní artritidy nebo zhoubného bujení
- Diazepam – určený k utlumení (zklidnění) a k léčbě úzkosti
- Omeprazol – určený k léčbě vředů

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Nepoužívejte** přípravek Dynastat, pokud jste v posledních 3 měsících těhotenství, protože by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě nebo způsobit problémy při porodu. Přípravek může Vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami a se srdcem. Může ovlivnit sklon ke krvácení jak u Vás, tak u Vašeho dítěte a může způsobit, že porod proběhne později nebo bude trvat déle, než se očekávalo. Nepoužívejte přípravek Dynastat během prvních 6 měsíců těhotenství, pokud to není nezbytně nutné a nedoporučí Vám to lékař. Jestliže potřebujete léčbu v tomto období nebo v době, kdy se snažíte otěhotnět, je třeba použít co možná nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Pokud používáte od 20. týdne těhotenství přípravek Dynastat po dobu delší než několik dní, může to způsobit nenarozenému dítěti problémy s ledvinami, což může vést ke snížení hladiny plodové vody, která obklopuje dítě (oligohydramnion) nebo ke zúžení tepny (ductus arteriosus) v srdci dítěte. Pokud potřebujete léčbu po delší dobu než několik dní, lékař Vám může doporučit další kontroly.
- **Pokud kojíte**, nesmíte Dynastat použít, protože malé množství přípravku Dynastat přechází do mateřského mléka.
- NSA, včetně přípravku Dynastat, mohou snížit možnost otěhotnění. Informujte svého lékaře, pokud plánujete otěhotnění nebo máte potíže s otěhotněním.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud po podání injekce pociťujete závratě nebo únavu, měl(a) byste se zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů, dokud se opět nebudete cítit lépe.

Přípravek Dynastat obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru; to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Dynastat používá

Dynastat Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Před podáním injekce rozpustí prášek a podají Vám lék do žíly nebo do svalu. Injekce Vám může být podána rychle a přímo do žíly nebo infuzní kanylou (tenká trubička zavedená do žíly), nebo pomalu hluboko do svalu. Dynastat Vám bude podáván pouze krátkou dobu a pouze pro úlevu od bolesti.

Obvyklá počáteční dávka je 40 mg.
Můžete dostat další dávku – buď 20 mg nebo 40 mg - během 6 - 12 hodin od podání první dávky.

Nebude Vám podána dávka vyšší než 80 mg během 24 hodin.

Některým nemocným mohou být podány nižší dávky:
- pacienti s chorobami jater
- pacienti se závažným onemocněním jater
- pacienti starší 65 let s tělesnou hmotností pod 50 kg
- pacienti užívající flukonazol.

Je-li přípravek Dynastat podáván se silnými léky proti bolesti (nazývanými opioidní analgetika) jako je morfin, bude dávka přípravku Dynastat stejná jako je uvedeno výše.

Bylo-li Vám podáno více přípravku Dynastat, můžete zaznamenat některý z hlášených nežádoucích účinků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě přestaňte používat přípravek Dynastat a informujte svého lékaře
- jestliže se objeví vyrážka nebo vředy na jakékoliv části Vašeho těla (např. kůže, ústa, oči, obličej, rty nebo jazyk), nebo se rozvinou jiné příznaky alergické reakce, jako je kožní vyrážka, otoky obličeje, rtů a jazyka, které mohou způsobit sípot, potíže s dýcháním nebo polykáním (může být smrtelné) – toto se objevuje **vzácně**
- jestliže se Vám na kůži objeví otok, puchýře nebo se kůže olupuje – frekvence výskytu není známa
- nástup kožních reakcí se může objevit kdykoliv, ale nejčastěji během prvního měsíce léčby; zdá se, že počet hlášených příhod je vyšší při užití valdekoxibu (látky příbuzné parekoxibu) v porovnání s jinými COX-2 inhibitory
- máte-li žloutenku (Vaše kůže nebo bělmo očí vypadá žlutě)
- objeví-li se jakékoliv příznaky krvácení do žaludku nebo střev, jako např. černá stolice nebo stolice s příměsí krve, případně zvracíte krev.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 pacienta z 10
- nevolnost (pocit nemoci)

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10
- může dojít ke zvýšení nebo snížení krevního tlaku
- mohou se objevit bolesti zad
- mohou otéci klouby, bérce a nohy (zadržování tekutin)
- můžete mít pocit znecitlivění – Vaše kůže necítí bolest nebo dotyk
- může zvracet, mít bolesti žaludku, poruchu trávení, zácpu, nadýmání a větry
- laboratorní testy mohou prokázat abnormální funkci ledvin
- můžete se cítit rozrušený/á nebo mít potíže s usínáním
- závratě
- existuje riziko vzniku anémie – změny červených krvinek po operaci, které mohou způsobit únavu a dušnost
- může Vás bolet v krku nebo můžete mít potíže s dýcháním (pocit krátkého dechu)
- může Vás svědit pokožka
- můžete močit méně než obvykle
- suché zubní lůžko (zánět a bolest po vytržení zubu)
- zvýšené pocení

- nízká hladina draslíku ve výsledcích krevních testů.

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100
- náhlá srdeční příhoda
- riziko onemocnění mozku, např. cévní mozková příhoda, krátkodobá funkční porucha mozku (přechodné snížení průtoku krve do mozku)/mrtvička nebo angina pectoris, nebo ucpání krevních cév vedoucích do srdce nebo mozku
- krevní sraženiny v plicích
- zhoršení vysokého krevního tlaku
- vředy v trávícím systému, chronický zpětný tok kyselého žaludečního obsahu ze žaludku do jícnu (reflux)
- srdce může bít pomaleji
- nízký krevní tlak při vstávání
- krevní testy mohou prokázat abnormální funkci jater
- mohou se Vám snadno udělat modřiny kvůli nedostatku krevních destiček
- může dojít k infekci operačních ran, neobvyklý výtok z operačních ran
- změna barvy kůže nebo tvorba modřin
- komplikované hojení ran po operaci
- vysoká hladina cukru ve výsledcích krevních testů
- bolest nebo reakce v místě vpichu
- vyrážka nebo kopřivka
- anorexie (ztráta chuti k jídlu)
- bolest kloubů
- vysoká hladina krevních enzymů v krevních testech ukazující na zranění nebo stres srdce, mozku nebo svalové tkáně
- sucho v ústech
- svalová slabost
- bolest ucha
- neobvyklé zvuky v dutině břišní.

Vzácné: mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000
- akutní selhání ledvin
- hepatitida (zánět jater)
- zánět jícnu
- zánět slinivky (může způsobit bolest žaludku).

Není známo: frekvenci nelze z dostupných dat určit
- kolaps (zhroucení) jako důsledek závažného poklesu krevního tlaku
- srdeční selhání
- selhání ledvin
- zrychlená nebo nepravidelná srdeční akce
- dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Dynastat uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek před rekonstitucí nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Doporučuje se, aby byl přípravek Dynastat podán co nejdříve po naředění rozpouštědlem, přestože může být skladován za přesného dodržení pokynů uvedených na konci této příbalové informace. Injekční roztok musí být čirá bezbarvá tekutina. Pokud by v roztoku **byly částečky** nebo pokud by prášek nebo rozpouštědlo byly zbarveny, přípravek nebude podán.

6. Obsah balení a další informace

Co Dynastat obsahuje

- Léčivou látkou je parekoxib (ve formě sodné soli parekoxibu). Jedna lahvička obsahuje 40 mg parekoxibu (odpovídající 42,36 mg sodné soli parekoxibu). Po rozpuštění ve 2 ml rozpouštědla je výsledná koncentrace parekoxibu 20 mg/ml. Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje přípravek Dynastat přibližně 0,44 mEq sodíku v jedné lahvičce.

- Dalšími složkami jsou:
  Prášek
  Hydrogenfosforečnan sodný
  Kyselina fosforečná a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)

  Rozpouštědlo
  Chlorid sodný
  Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
  Voda pro injekci

Jak Dynastat vypadá a co obsahuje toto balení
Dynastat je bílý až téměř bílý prášek.
Prášek je v lahvičce z bezbarvého skla (5 ml) utěsněné zátkou s fialovým víčkem na hliníkové záklapce. Rozpouštědlo je v ampulce z bezbarvého skla (2 ml).
Balení obsahuje 1, 3 nebo 5 lahviček s práškem a rovněž 1, 3 nebo 5 skleněných ampulí s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: https://www.ema.europa.eu

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování. Doporučená dávka přípravku je 40 mg podaných intravenózně (i.v.) nebo intramuskulárně (i.m.), následována podle potřeby dávkou 20 mg nebo 40 mg každých 6 - 12 hodin, přičemž nesmí přesáhnout 80 mg/den. Nitrožilní injekce může být podána rychle a přímo do žíly nebo i.v. linky. Nitrosvalová injekce se podává pomalu a hluboko do svalu.

Klinické zkušenosti s podáváním přípravku Dynastat po dobu delší než 3 dny jsou omezené.

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární riziko specifických inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2) se může zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutné podávat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu.

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závažné hypotenze, která se vyskytla krátce po aplikaci parekoxibu. Některé z těchto případů nebyly doprovázeny jinými příznaky anafylaxe. Ošetřující lékař by měl být připraven závažnou hypotenzi léčit.

Přípravek se podává nitrosvalově (i.m.) nebo nitrožilně (i.v.). Nitrosvalová injekce se podává pomalu a hluboko do svalu a nitrožilní injekce (IV bolus) může být podána rychle a přímo do žíly nebo i.v. soupravy.

Podání jinou cestou než i.v. nebo i.m.
Jiné cesty podání než i.v. nebo i.m. (např. intraartikulární či intratekální) nebyly studovány a neměly by se proto používat.

Ředicí roztoky
Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a smí být naředěn pouze**:**

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi; nebo
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi

Následující roztoky nesmí být pro rekonstituci použity:

- Užití roztoku Ringer-laktát nebo glukosy 50 mg/ml (5%) v roztoku Ringer-laktát může způsobit vysrážení parekoxibu v roztoku a proto se pro rekonstituci **nedoporučuje.**
- Užití sterilní vody na injekci pro rekonstituci se **nedoporučuje**, protože výsledný roztok není izotonický.

Příprava roztoku
Při rozpouštění lyofilizovaného parekoxibu (ve formě sodné soli) použijte aseptické techniky.

Lahvička 40 mg: Sejměte fialové víčko, aby se odkryla střední část gumové zátky 40 mg lahvičky parekoxibu. Za použití sterilní jehly a stříkačky natáhněte 2 ml vhodného rozpouštědla a po propíchnutí gumové zátky vstříkněte rozpouštědlo do 40 mg lahvičky.

Rozpusťte úplně prášek mírným krouživým pohybem a před použitím zkontrolujte připravený roztok.

Připravený roztok nesmí být použit, pokud je zbarven, zakalen nebo obsahuje částečky.

Pro jednorázové podání je nutné natáhnout celý obsah lahvičky. Je-li potřeba podat nižší dávku než 40 mg, zbylý přípravek zlikvidujte.

Kompatibilita při podání v i.v. soupravě
Je-li přípravek Dynastat kombinován v roztoku s jinými léčivými přípravky, může dojít k jeho vysrážení. Proto nesmí být přípravek Dynastat během rekonstituce nebo podání injekce mísen s jinou látkou. Je-li u pacienta použita stejná i.v. souprava pro podání jiného léčivého přípravku, musí být před a po injekci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem.

Po rekonstituci vhodným rozpouštědlem je možné Dynastat injikovat pouze i.v. nebo i.m., nebo do i.v. soupravy s následujícími:

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi;
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi;
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi; nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Nedoporučuje se podání rekonstituovaného přípravku do i.v. soupravy s 50 mg/ml glukosy (5%) v roztoku Ringer-laktátu nebo s jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny v tomto bodě, neboť může dojít k vysrážení z roztoku.

Roztok je určen k jednorázovému podání, nesmí být uchováván v chladničce nebo v mrazničce.
Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C. Proto je 24 hodin považováno za maximální dobu použitelnosti přípravku. Nicméně pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, doporučuje se (vzhledem k významnému riziku mikrobiologické kontaminace injekčních přípravků) naředěný roztok použít okamžitě. Jestliže nejsou tyto požadavky splněny, jsou podmínky a doba uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 12 hodin při teplotě do 25 °C.