

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης (ως 42,36 mg παρεκοξίμπης νατριούχου). Μετά την ανασύσταση, η συγκέντρωση της παρεκοξίμπης είναι 20 mg/ml. Κάθε 2 ml της ανασυσταθείσας κόνεως περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση.

Μετά την ανασύσταση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Dynastat περιέχει περίπου 0,44 mmol νάτριο ανά φιαλίδιο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).
Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη βραχυχρόνια θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου σε ενήλικες.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά (ΕΜ), ακολουθούμενη κάθε 6 έως 12 ώρες από 20 mg ή 40 mg όπως απαιτείται, χωρίς όμως να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα.

Καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ειδικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βραχύτερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

Συγχορήγηση με οπιοειδή αναλγητικά

Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να συγχορηγηθούν με παρεκοξίμπη, με τη δοσολογία που αναφέρεται στην παραπάνω παράγραφο. Σε όλες τις κλινικές αξιολογήσεις, η παρεκοξίμπη χορηγήθηκε σε σταθερά χρονικά διαστήματα, ενώ τα οπιοειδή χορηγήθηκαν κατ'επίκληση.

Ηλικιωμένοι

Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών). Ωστόσο, για ηλικιωμένους ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 50 kg, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης του Dynastat και η μέγιστη ημερήσια δόση μειώνεται στα 40 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh ≥ 10), ως εκ τούτου η χρήση του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 5-6). Η χορήγηση του Dynastat θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή και στο ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) και η μέγιστη δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 40 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς με προδιάθεση για κατακράτηση υγρών, η παρεκοξίμη θα πρέπει να ξεκινάει με την χαμηλότερη συνιστώμενη δόση (20 mg) και η λειτουργία των νεφρών του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Με βάση τη φαρμακοκινητική, δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παρεκοξίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, η παρεκοξίμη δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Τρόπος χορήγησης

Η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) θα πρέπει να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή. Η ΕΜ ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα στον μυ. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του Dynastat αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το Dynastat δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο κατά την ανασύσταση όσο και κατά την ένεση. Στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται η ίδια ΕΦ γραμμή για την έγχυση άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν τα παρακάτω:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης οποιουδήποτε τύπου σε φάρμακο, ειδικότερα δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα ή ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα σουλφοναμίδια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (ΓΕΣ) αιμορραγία.

Ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2.

Τρίτο τρίμηνο κύησης και γαλουχία (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh \geq 10).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ II-IV).

Θεραπεία μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Άλλες οδοί χορήγησης, εκτός από ΕΦ ή ΕΜ (π.χ. ενδοαρθρική, ενδορραχιαία) δεν έχουν μελετηθεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις της παρεκοξίμπης, άλλων αναστολέων της COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεκοξίμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που περιγράφεται παρακάτω, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με παρεκοξίμπη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και συνεπώς θεωρείται κατ' ουσίαν «ελεύθερο νατρίου».

Καρδιαγγειακό

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται μακροχρόνια. Το μέγεθος του κινδύνου που σχετίζεται με μία άπαξ δόση δεν έχει καθορισθεί επακριβώς, ούτε και η ακριβής διάρκεια της θεραπείας η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερχοληστερόλαια, σακχαρώδη διαβήτης, κάπνισμα) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με παρεκοξίμπη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με παρεκοξίμπη, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη επιδείνωσης συγκεκριμένων σχετικών συμπτωμάτων

των ασθενών αυτών. Το Dynastat δεν έχει μελετηθεί σε επεμβάσεις καρδιαγγειακής επαναγγείωσης εκτός της περίπτωσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG). Μελέτες σε τύπους επέμβασης εκτός των επεμβάσεων CABG περιελάμβαναν μόνο ασθενείς Κατηγορίας I-III στην κλίμακα Φυσικής Κατάστασης της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ

Οι αναστολείς της COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακές θρομβοεμβολικές νόσους. Επομένως, οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες δεν πρέπει να διακόπτονται (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Dynastat με βαρφαρίνη και με άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της παρεκοξίμπης με άλλα ΜΣΑΦ, εξαιρουμένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το Dynastat μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία της φλεγμονής (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί μια επιδείνωση των λοιμώξεων των μαλακών μορίων σε συσχέτιση με τη χρήση των ΜΣΑΦ και σε μη κλινικές μελέτες με Dynastat (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή στον έλεγχο της τομής για σημεία λοίμωξης σε εγχειρισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Dynastat.

Γαστρεντερικό

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμπη. Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών κατά τη χορήγηση ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρεντερική αιμορραγία, ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Η κατηγορία των ΜΣΑΦ σχετίζεται επίσης με αυξημένες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα όταν συγχωρηγούνται με γλυκοκορτικοειδή, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή άλλα ΜΣΑΦ, καθώς και σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ. Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η παρεκοξίμπη συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις).

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα και σύνδρομο Stevens-Johnson (κάποιες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες), έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν παρεκοξίμπη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Επιπρόσθετα, θανατηφόρες αναφορές τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν βαλντεκοξίμπη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης), μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και δεν μπορούν να αποκλειστούν για την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση άλλες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την έκθεση σε σελεκοξίμπη και βαλντεκοξίμπη, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο DRESS με την έκθεση σε παρεκοξίμπη. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας.

Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα από τους ιατρούς για την παρακολούθηση κάθε σοβαρής δερματικής ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη θεραπεία, π.χ. πρόσθετες συμβουλές προς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται έτσι ώστε να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους κάθε εμφανιζόμενη δερματική πάθηση.

Η παρεκοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Εντούτοις, η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για την βαλντεκοξίμπη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης), συγκριτικά με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2.

Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς χωρίς ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με την βαλντεκοξίμη και την παρεκοξίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικές από τις αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων αλλεργικού τύπου στα σουλφοναμίδια (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της παρεκοξίμης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση σημείων υπερευαισθησίας.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμης. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν χωρίς άλλα σημεία αναφυλαξίας. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση σοβαρής υπότασης.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα, νεφροί

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδίνης, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα, σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμη. Συνεπώς, η παρεκοξίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, με προϋπάρχον οίδημα ή άλλες καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει προδιάθεση ή επιδεινώνονται από την κατακράτηση υγρών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά ή έχουν, με οποιοδήποτε τρόπο, κίνδυνο για υποογκαιμία. Εάν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις για την επιδείνωση της κατάστασης αυτών των ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της παρεκοξίμης.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Επειδή η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και κατακράτηση υγρών, χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Dynastat σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2) ή υπέρταση ή σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιακή ή ηπατική λειτουργία ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν για κατακράτηση υγρών.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Dynastat σε ασθενείς με αφυδάτωση. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται πρώτα η ενυδάτωση των ασθενών και στη συνέχεια η έναρξη της θεραπείας με Dynastat.

Υπέρταση

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η παρεκοξίμη μπορεί να προκαλέσει την έναρξη νέας υπέρτασης ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, καθμία από τις οποίες μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρεκοξίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με παρεκοξίμη και κατά τη διάρκεια όλης της θεραπείας. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Dynastat πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ με από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα από του στόματος αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη/κουμαρινικού τύπου και νέου τύπου από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. apixaban, dabigatran και rivaroxaban) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με Dynastat σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά τον χρόνο προθρομβίνης INR, κυρίως τις πρώτες μέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση της παρεκοξίμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Συγχορήγηση παρεκοξίμπης και ηπαρίνης δεν επηρέασε τη φαρμακοδυναμική της ηπαρίνης (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης) σε σύγκριση με την ηπαρίνη ως μονοθεραπεία.

Η αναστολή των προσταγλανδινών από τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2, ενδέχεται να μειώσει τη δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), των ανταγωνιστών της Αγγειοτενσίνης II, των β-αποκλειστών και των διουρητικών. Το ενδεχόμενο αυτής της αλληλεπίδρασης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεκοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και διουρητικά.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό θεραπεία με διουρητικά) ή ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνά αναστρέψιμες.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά έκτοτε.

Έχει παρατηρηθεί ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ και κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους αυξάνει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους, λόγω των επιδράσεων των ΜΣΑΦ στις νεφρικές προσταγλανδίνες. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν η παρεκοξίμπη συγχορηγείται με οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

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

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

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

Η έκθεση στο πλάσμα (AUC και C_{max}) της βαλντεκοξίμπης αυξήθηκε (38% και 24%, αντίστοιχα), με τη συγχορήγηση κετοκοναζόλης (αναστολέας του CYP3A4), ωστόσο γενικά δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κετοκοναζόλη.

Η επίδραση της ενζυματικής επαγωγής δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της βαλντεκοξίμπης μπορεί να αυξάνει όταν συγχορηγείται με ενζυματικούς επαγωγείς όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή δεξαμεθαζόνη.

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

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

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

Σε δύο μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν μια σταθερή εβδομαδιαία δόση μεθοτρεξάτης (5-20 mg/εβδομάδα, ως άπαξ δόση από του στόματος ή ενδομυϊκά), η βαλντεκοξίμπη χορηγούμενη από του στόματος (10 mg δύο φορές ημερησίως ή 40 mg δύο φορές ημερησίως) εμφάνισε μικρή ή καθόλου δράση στις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, καθώς η χορήγηση των ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Η επαρκής παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με μεθοτρεξάτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η παρεκοξίμπη και η μεθοτρεξάτη συγχορηγούνται.

Η συγχορήγηση της βαλντεκοξίμπης με λίθιο προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην κάθαρση του λιθίου από τον ορό (25%) και από τους νεφρούς (30%), με υψηλότερη κατά 34% έκθεση στον ορό σε σύγκριση με το λίθιο μόνο του. Η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπείας με παρεκοξίμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο.

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

Ενέσιμα αναισθητικά

Η συγχορήγηση ΕΦ παρεκοξίμπης 40 mg με προποφόλη (υπόστρωμα CYP2C9) ή μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρέασε ούτε τη φαρμακοκινητική (μεταβολισμό και έκθεση) ούτε τη φαρμακοδυναμική (επιδράσεις στο ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα, ψυχοκινητικοί έλεγχοι και αφύπνιση από τη νάρκωση) της ΕΦ προποφόλης ή της ΕΦ μιδαζολάμης. Επιπλέον, η συγχορήγηση με βαλντεκοξίμπη δεν εμφάνισε καμιά κλινικά σημαντική δράση στον ηπατικό ή εντερικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης. Χορήγηση ΕΦ παρεκοξίμπης 40 mg δεν εμφάνισε καμιά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ΕΦ φαιντανύλης ή της ΕΦ αλφαιντανύλης (υποστρώματα CYP3A4).

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Δεν έχει γίνει καμιά επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης. Σε χειρουργικές μελέτες, στις οποίες η παρεκοξίμη είχε χορηγηθεί προεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκε καμιά ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμη και τους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες, υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η παρεκοξίμη πιθανολογείται ότι προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, γιατί, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τις προσταγλανδίνες, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κλείσιμο του βοτάλλειου πόρου ή αδράνεια της μήτρας (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Η χρήση ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τρίμηνου της κύησης, μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία στο έμβρυο, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού ή ολιγοϋδράμνιο σε σοβαρές περιπτώσεις. Τέτοιες επιδράσεις μπορεί να προκύψουν σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμες. Έγκυες γυναίκες σε θεραπεία με ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον όγκο του αμνιακού υγρού.

Το Dynastat αντενδείκνυται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της παρεκοξίμης σε έγκυες γυναίκες ή κατά τη διάρκεια του τοκετού. Ωστόσο, η αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής μετά από τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης στα πρώιμα στάδια της κύησης. Σε ζώα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης, συμπεριλαμβανομένης της παρεκοξίμης, αποδείχθηκε ότι είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια του εμφυτεύματος, πριν και μετά την εμφύτευση, καθώς και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3). Κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, το Dynastat δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο.

Θηλασμός

Η χορήγηση άπαξ δόσης παρεκοξίμης σε θηλάζουσες γυναίκες μετά από καισαρική τομή είχε ως αποτέλεσμα τη μεταφορά μιας σχετικά μικρής ποσότητας παρεκοξίμης και του δραστικού μεταβολίτη της, της βαλντεκοξίμης, στο ανθρώπινο γάλα, και αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια σχετικά χαμηλή δόση για το βρέφος (περίπου 1% της προσαρμοσμένης ανάλογα με το βάρος μητρικής δόσης). Το Dynastat δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η χρήση του Dynastat, όπως με κάθε φαρμακευτικό προϊόν γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η χρήση ΜΣΑΦ ενδέχεται να καθυστερήσει ή να εμποδίσει τη ρήξη των ωοθυλακίων, γεγονός που έχει συσχετιστεί με αναστρέψιμη υπογονιμότητα σε ορισμένες γυναίκες. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή βρίσκονται υπό διερεύνηση υπογονιμότητας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του Dynastat.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Dynastat είναι η ναυτία. Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις συμβαίνουν όχι συχνά έως σπάνια και συμπεριλαμβάνουν καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρή υπόταση, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα, ασθενείς που τους χορηγήθηκε Dynastat έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως: καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1), εν τω βάθει χειρουργικές λοιμώξεις και επιπλοκές επούλωσης στερνικού τραύματος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοζίμη (N=5.402) σε 28, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές. Αναφορές από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφέρονται ως “συχνότητα μη γνωστή”, διότι οι αντίστοιχες συχνότητες εμφάνισης δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται χρησιμοποιώντας την ορολογία MedDRA και παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

<u>Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών</u>				
<u>Πολύ συχνές</u> ($\geq 1/10$)	<u>Συχνές</u> ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	<u>Όχι συχνές</u> ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	<u>Σπάνιες</u> ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	<u>Μη γνωστές</u>
<u>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</u>				
	Φαρυγγίτιδα, μετεξακτική φαρυγγική οστεΐτιδα	Μη φυσιολογική ορώδης παροχέτευση από τη στερνική τομή, λοίμωξη τραύματος		
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>				
	Αναιμία μετεγχειρητική	Θρομβοπενία		
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>				
			Αναφυλακτοειδής αντίδραση	
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>				
	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία		
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>				
	Διέγερση, αϋπνία			
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>				
	Υπαισθησία, ζάλη	Αγγειοεγκεφαλική διαταραχή		

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<u>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</u>				
		Ωταλγία		
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>				
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία		Κυκλοφορική κατέρρευση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>				
	Υπέρταση, υπόταση	Επιδεινωθείσα υπέρταση, ορθοστατική υπόταση		
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</u>				
	Αναπνευστική ανεπάρκεια	Πνευμονική εμβολή		Δύσπνοια
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>				
Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, τυμπανισμός	Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία, ήχοι από το γαστρεντερικό μη φυσιολογικοί	Παγκρεατίτιδα, οισοφαγίτιδα, οίδημα στόματος (περιστοματικό οίδημα)	
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>				
	Κνησμός, υπεριδρωσία	Εκχύμωση, εξάνθημα, κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u>				
	Οσφυαλγία	Αρθραλγία		
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>				
	Ολιγουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Νεφρική ανεπάρκεια
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>				
	Οίδημα περιφερικό	Εξασθένιση, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Αύξηση κρεατινίνης στο αίμα	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση SGOT, αύξηση SGPT, αύξηση του αζώτου ουρίας στο αίμα		
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>				
		Επιπλοκή μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς (δέρμα)		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση που σχετίζεται με τη χρήση της βαλντεκοξίμπης και δεν μπορεί να αποκλεισθεί για την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, οι ακόλουθες σπάνιες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλειστούν για το Dynastat: βρογχόσπασμος και ηπατίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Η παρεκοξίμπη είναι προφάρμακο της βαλντεκοξίμπης. Η βαλντεκοξίμπη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2, όταν χορηγείται σε κλινικές δόσεις. Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2

εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, στην εμφύτευση, στη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωσιακή λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολείς της COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Η παρεκοξίμη έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μείζονες και ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις. Η αποτελεσματικότητα του Dynastat διαπιστώθηκε σε μελέτες πόνου που προκλήθηκε από οδοντιατρικές, γυναικολογικές (υστερεκτομή), ορθοπεδικές (αντικαταστάσεις ισχίου και γόνατος) χειρουργικές επεμβάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Η πρώτη αντιληπτή αναλγητική επίδραση συνέβη σε 7-13 λεπτά, με κλινικής σημασίας αναλγησία που εμφανίστηκε σε 23-39 λεπτά και με μέγιστη δράση εντός 2 ωρών, μετά τη χορήγηση άπαξ δόσεων 40 mg ΕΦ ή ΕΜ Dynastat. Το μέγεθος της αναλγητικής δράσης της δόσης των 40 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο της κετορολόκης 60 mg ΕΜ ή κετορολόκης 30 mg ΕΦ. Μετά από άπαξ δόση, η διάρκεια της αναλγησίας εξαρτήθηκε από τη δόση και από το κλινικό μοντέλο του πόνου και κυμάνθηκε από 6 μέχρι πάνω από 12 ώρες.

Χρήση της παρεκοξίμης πέραν των 3 ημερών

Οι περισσότερες δοκιμές είχαν σχεδιαστεί για τη χορήγηση δοσολογίας παρεκοξίμης για έως και 3 ημέρες. Τα δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, στις οποίες τα πρωτόκολλα επέτρεπαν τη θεραπεία με παρεκοξίμη για >3 ημέρες, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν. Στην ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από 676 ασθενείς, 318 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 358 έλαβαν παρεκοξίμη. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμη, 317 ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για έως και 4 ημέρες, 32 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 8 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 1 ασθενής για 7 ή περισσότερες ημέρες. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 270 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για έως και 4 ημέρες, 43 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 3 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 2 ασθενείς για 7 ή περισσότερες ημέρες. Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια δημογραφικά στοιχεία. Η μέση (SD) διάρκεια θεραπείας ήταν 4,1 (0,4) ημέρες για την παρεκοξίμη και 4,2 (0,5) ημέρες για το εικονικό φάρμακο, ενώ το εύρος ήταν 4-7 ημέρες για την παρεκοξίμη και 4-9 ημέρες για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που λάμβαναν παρεκοξίμη επί 4-7 ημέρες (διάμεση διάρκεια 4 ημέρες) ήταν χαμηλό μετά την Ημέρα 3 θεραπείας και παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου.

Επίδραση της μείωσης των οπιοειδών

Σε μία, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη, ορθοπεδικού και γενικού χειρουργείου (n=1050), οι ασθενείς έλαβαν Dynastat, με μία αρχική παρεντερική δόση των 40 mg ΕΦ, που ακολουθήθηκε από 20 mg, δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 72 ώρες, επιπλέον της λήψης συνήθους θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών που λαμβάνονταν συμπληρωματικά, κατ' επίκληση του ασθενούς. Η μείωση της χρήσης των οπιοειδών με θεραπεία με Dynastat, τις Ημέρες 2 και 3 ήταν 7,2 mg και 2,8 mg (37% και 28%, αντίστοιχα). Αυτή η μείωση της χρήσης οπιοειδών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ανησυχίας, που αναφέρθηκε από τους ασθενείς για τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα οπιοειδή. Αποδείχθηκε επιπλέον ανακούφιση από τον πόνο, σε σύγκριση με τη χρήση μόνο οπιοειδών. Επιπρόσθετες μελέτες, σε άλλα χειρουργικά πεδία παρείχαν όμοιες παρατηρήσεις. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν συνολικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση της παρεκοξίμης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οπιοειδή.

Γαστρεντερικές μελέτες

Σε βραχυχρόνιες μελέτες (7 ημέρες), η συχνότητα εμφάνισης των ενδοσκοπικά παρατηρηθέντων γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ή διαβρώσεων σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα (≥ 65 ετών) άτομα, στα οποία χορηγήθηκε το Dynastat (5-21%), αν και υψηλότερη από ότι με το εικονικό φάρμακο (5-12%), ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε με ΜΣΑΦ (66-90%).

Μελέτες μετεγχειρητικής ασφάλειας CABG

Επιπροσθέτως των συνηθισμένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών, μελετήθηκαν προκαθορισμένες κατηγορίες συμβαμάτων, οι οποίες αποφασίστηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή εμπειρογνομόνων, σε δύο μελέτες ασφάλειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, όπου οι ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για τουλάχιστον 3 ημέρες και στη συνέχεια έλαβαν βαλντεκοξίμη από του στόματος για μια συνολική περίοδο 10–14 ημερών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την καθιερωμένη αναλγητική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος πριν την τυχαιοποίηση και καθόλη την διάρκεια των δύο μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG.

Η πρώτη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολόγησε ασθενείς που ελάμβαναν ΕΦ 40 mg παρεκοξίμης δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως θεραπεία με βαλντεκοξίμη 40 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης) (n=311) ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (n=151) για 14 ημέρες, σε μία διπλά-τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Αξιολογήθηκαν εννέα προκαθορισμένες κατηγορίες ανεπιθύμητων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά επεισόδια, περικαρδίτιδα, νέα εμφάνιση ή παρόξυνση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, μείζονες μη γαστρεντερικές αιμορραγίες, λοιμώξεις, μη λοιμώδεις πνευμονικές επιπλοκές και θάνατος). Υπήρξε μία σημαντικά ($p<0,05$) μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) η οποία ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης, συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο, για την περίοδο ΕΦ χορήγησης (2,2% και 0,0%, αντίστοιχα) και καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (4,8% και 1,3%, αντίστοιχα). Επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων (κυρίως του στερνικού τραύματος) παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα με τη θεραπεία παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης.

Στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολογήθηκαν τέσσερις κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά, νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική ανεπάρκεια, έλκος ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος/αιμορραγία, επιπλοκή χειρουργικού τραύματος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσα σε 24 ώρες μετά από την χειρουργική επέμβαση CABG στις παρακάτω ομάδες: αρχική δόση 40 mg παρεκοξίμης ΕΦ, κατόπιν 20 mg ανά 12 ώρες ΕΦ για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) (n=544) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας: χορήγηση εικονικού φαρμάκου ενδοφλεβίως και στη συνέχεια βαλντεκοξίμης από του στόματος (n=544) ή χορήγηση εικονικού φαρμάκου ΕΦ και ακολούθως εικονικού φαρμάκου από του στόματος (n=548). Σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων ($p=0,033$) στην κατηγορία των καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης (2,0%), συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (0,5%). Η θεραπεία με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμη συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τρία από τα έξι καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμη συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί δεν έλαβαν βαλντεκοξίμη. Τα προκαθορισμένα συμβαμάτα, τα οποία εμφανίζονται με την υψηλότερη συχνότητα και στις τρεις ομάδες θεραπείας, ανήκαν στην κατηγορία των επιπλοκών χειρουργικών τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει χειρουργικών λοιμώξεων και των συμβαμάτων επούλωσης στερνικών τραυμάτων.

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη θεραπειών και του εικονικού φαρμάκου για οποιαδήποτε από τις άλλες κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος ή επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων).

Γενική χειρουργική

Σε μία μεγάλη κλινική δοκιμή (N=1.050) μείζονος ορθοπεδικής/γενικής χειρουργικής επέμβασης, οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση παρεκοξίμπης 40 mg ΕΦ, κατόπιν 20 mg ΕΦ ανά 12 ώρες για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμπη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) (n=525) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας ή εικονικό φάρμακο ΕΦ και στη συνέχεια εικονικό φάρμακο από του στόματος (n=525). Σε αυτούς τους μετεγχειρητικούς ασθενείς δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο συνολικό προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων προκαθορισμένων κατηγοριών συμβαμάτων που περιγράφηκαν ανωτέρω στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG, για τη θεραπεία παρεκοξίμπης/βαλντεκοξίμπης, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε αιμοπετάλια

Σε μια σειρά από μικρές μελέτες πολλαπλής δόσης σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα άτομα, το Dynastat 20 mg και 40 mg δυο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων ή αιμορραγίας, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Σε νεαρά άτομα, το Dynastat 40 mg δύο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά κλινικά σημαντική επίδραση στην αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ΕΦ ή ΕΜ ένεση, η παρεκοξίμπη μετατρέπεται γρήγορα σε βαλντεκοξίμπη, τη φαρμακολογικά δραστική ουσία, με ενζυματική υδρόλυση στο ήπαρ.

Απορρόφηση

Η έκθεση της βαλντεκοξίμπης μετά από άπαξ δόσεις του Dynastat, όπως μετρήθηκε τόσο βάσει της περιοχής υπό την καμπύλη της συγκεντρώσεως πλάσματος έναντι του χρόνου (AUC) όσο και από τη μέγιστη έκθεση (C_{max}), είναι περίπου γραμμική στο εύρος των κλινικών δόσεων. Η AUC και η C_{max} μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως είναι γραμμικές μέχρι τα 50 mg ΕΦ και τα 20 mg ΕΜ. Σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος της βαλντεκοξίμπης επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως.

Μετά από άπαξ ΕΦ και ΕΜ χορήγηση δόσεων παρεκοξίμπης 20 mg, η C_{max} της βαλντεκοξίμπης επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά και περίπου 1 ώρα, αντίστοιχα. Η έκθεση της βαλντεκοξίμπης ήταν όμοια όσον αφορά τις AUC και C_{max} μετά από ΕΦ και ΕΜ χορήγηση. Η έκθεση της παρεκοξίμπης ήταν όμοια μετά από ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση όσον αφορά την AUC. Ο μέσος όρος C_{max} της παρεκοξίμπης μετά από ΕΜ δοσολογία ήταν μικρότερος συγκρινόμενος με την ΕΦ δοσολογία εφόδου (bolus), το οποίο αποδίδεται σε βραδύτερη εξωαγγειακή απορρόφηση μετά από ΕΜ χορήγηση. Αυτές οι μειώσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, καθώς η C_{max} της βαλντεκοξίμπης είναι συγκρίσιμη μετά από ΕΜ και ΕΦ χορήγηση παρεκοξίμπης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βαλντεκοξίμπης μετά από ΕΦ χορήγηση είναι περίπου 55 λίτρα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% στο εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται με την υψηλότερη συνιστώμενη δόση, 80 mg/ημέρα. Η βαλντεκοξίμπη, αλλά όχι η παρεκοξίμπη, διαμοιράζεται εκτενώς στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η παρεκοξίμπη μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν πλήρως σε βαλντεκοξίμπη και προπιονικό οξύ in vivo με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 22 λεπτά. Η αποβολή της βαλντεκοξίμπης γίνεται με εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό που περιλαμβάνει πολλαπλές οδούς, συμπεριλαμβανομένων των ισοενζύμων (CYP) 3A4 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 και γλυκουρονιδίωσης (περίπου 20%) του τμήματος σουλφοναμιδίου. Ένας υδροξυλιωμένος μεταβολίτης της βαλντεκοξίμπης (μέσω της

οδού κυτοχρώματος) έχει ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα ότι δρα ως αναστολέας της COX-2. Αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της συγκέντρωσης της βαλντεκοξίμπης. Λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης αυτού του μεταβολίτη, αυτός δεν αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στην κλινική αποτελεσματικότητα μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων παρεκοξίμπης.

Αποβολή

Η βαλντεκοξίμπη αποβάλλεται μέσω του ηπατικού μεταβολισμού και λιγότερο από 5% αμετάβλητης βαλντεκοξίμπης ανακτάται στα ούρα. Καμιά ποσότητα αμετάβλητης παρεκοξίμπης δεν ανιχνεύεται στα ούρα και μόνον ίχνη ανιχνεύονται στα κόπρανα. Περίπου το 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών. Η κάθαρση πλάσματος (CL_p) για την βαλντεκοξίμπη είναι περίπου 6 l/hr. Μετά την ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση της παρεκοξίμπης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής (t_{1/2}) της βαλντεκοξίμπης είναι περίπου 8 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Το Dynastat χορηγήθηκε σε 335 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65-96 ετών) σε μελέτες φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η φαινομενική από του στόματος κάθαρση της βαλντεκοξίμπης μειώθηκε, έχοντας ως αποτέλεσμα μια περίπου 40% αύξηση στην έκθεση της βαλντεκοξίμπης στο πλάσμα, σε σύγκριση με υγιή νεαρά άτομα. Αφού προσαρμοσθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος, η έκθεση στο πλάσμα της βαλντεκοξίμπης στη σταθερή κατάσταση ήταν 16% υψηλότερη σε ηλικιωμένες γυναίκες, σε σύγκριση με ηλικιωμένους άντρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, που έλαβαν 20 mg ΕΦ Dynastat, παρατηρήθηκε ταχεία κάθαρση της παρεκοξίμπης από το πλάσμα. Επειδή η νεφρική αποβολή της βαλντεκοξίμπης δεν είναι σημαντική για τη διάθεσή της, δεν βρέθηκε καμιά αλλαγή στην κάθαρση της βαλντεκοξίμπης, ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν προκάλεσε μειωμένο ρυθμό ή βαθμό μετατροπής της παρεκοξίμπης σε βαλντεκοξίμπη. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9), η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνηθισμένης συνιστώμενης δόσης Dynastat και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 40 mg, δεδομένου ότι οι εκθέσεις της βαλντεκοξίμπης υπερδιπλασιάστηκαν (130%) στους ασθενείς αυτούς. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χρήση του Dynastat σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρεκοξίμπης ίση με τη 2πλάσια της ανώτατης έκθεσης στον άνθρωπο. Ωστόσο στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε σκύλους και αρουραίους, οι συστηματικές εκθέσεις στην βαλντεκοξίμπη (το δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης) ήταν περίπου το 0,8πλάσιο της συστηματικής έκθεσης σε ηλικιωμένα άτομα, με τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 80 mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις σχετίζονταν με επιδείνωση και επιβράδυνση επούλωσης των λοιμώξεων του δέρματος, μια επίδραση που πιθανώς σχετίζεται με την αναστολή της COX-2.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας παρατηρήθηκε απώλεια μετά την εμφύτευση, επαναρρόφηση και καθυστέρηση ανάκτησης βάρους του εμβρύου σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε μελέτες σε κουνέλια. Η παρεκοξίμπη δεν προκάλεσε βλάβη στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων.

Οι επιδράσεις της παρεκοξίμπης δεν έχουν αξιολογηθεί σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή στην προ- και μετά-γεννητική περίοδο.

Η παρεκοξίμπη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε άπαξ δόση σε αρουραίους που θηλάζουν, εμφάνισε συγκεντρώσεις παρεκοξίμπης, βαλντεκοξίμπης και ενός δραστικού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμπης στο γάλα όμοιες με εκείνες στο πλάσμα της μητέρας.

Η πιθανότητα καρκινογένεσης της παρεκοξίμπης δεν έχει αξιολογηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό δινάτριο
Φωσφορικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH).

6.2 Ασυμβατότητες

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

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

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

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

Το Dynastat δεν πρέπει να ενίεται σε ΕΦ γραμμή παροχής άλλου φαρμακευτικού προϊόντος. Η ΕΦ γραμμή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας (βλ. παράγραφο 6.6).

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής του μη ανασυσταθέντος προϊόντος είναι 3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος, το οποίο δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται, έχουν αποδειχθεί για χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, σε θερμοκρασία 25°C. Συνεπώς, οι 24 ώρες θα πρέπει να θεωρούνται ως η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της σπουδαιότητας του κινδύνου μικροβιολογικής λοίμωξης για ενέσιμα προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες. Αν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις αυτές, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 12 ώρες, σε θερμοκρασία 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (5 ml) με βουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφραγισμένο με μοβ, αποσπώμενο πώμα πολυπροπυλενίου, στο αλουμινένιο επισφράγισμα.

Το Dynastat διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Dynastat πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση. Το Dynastat δεν περιέχει συντηρητικό. Για την παρασκευή του απαιτείται άσηπτη τεχνική.

Διαλύτες ανασύστασης

Οι αποδεκτοί διαλύτες για ανασύσταση του Dynastat είναι:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Διαδικασία ανασύστασης

Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική για να διαλυτοποιήσετε τη λυοφιλοποιημένη παρεκοξίμπη (ως παρεκοξίμπης νατριούχου). Απομακρύνετε το μοβ, αποσπώμενο πώμα για να αποκαλύψετε το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου της παρεκοξίμπης 40 mg. Τραβήξτε με μια στείρα βελόνα και σύριγγα, 2 ml από έναν αποδεκτό διαλύτη και εισάγεται τη βελόνα μέσα στο κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης μεταφέροντας το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο των 40 mg. Διαλύστε πλήρως την σκόνη, χρησιμοποιώντας μια απαλή, περιστροφική κίνηση και ελέγξτε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χρήση. Πρέπει να αναρροφηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου για μια άπαξ χορήγηση.

Μετά την ανασύσταση το υγρό θα πρέπει να είναι ένα διαυγές διάλυμα. Το Dynastat θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό, πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος ή είναι θολό ή αν παρατηρούνται σωματίδια. Το Dynastat θα πρέπει να χορηγείται εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.3), αλλιώς να απορρίπτεται.

Το ανασυσταθέν προϊόν είναι ισότονο.

Συμβατότητα διαλύματος ΕΦ γραμμής

Μετά την ανασύσταση με τους αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

Μόνο για άπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Ιανουαρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Φιαλίδιο κόνεως: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης (ως 42,36 mg παρεκοξίμπης νατριούχου) για ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση, η συγκέντρωση της παρεκοξίμπης είναι 20 mg/ml. Κάθε 2 ml της ανασυσταθείσας κόνεως περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση.

Μετά την ανασύσταση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Dynastat περιέχει περίπου 0,44 mmol νάτριο ανά φιαλίδιο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).
Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

Διαλύτης: διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη βραχυχρόνια θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου σε ενήλικες.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά (ΕΜ), ακολουθούμενη κάθε 6 έως 12 ώρες από 20 mg ή 40 mg όπως απαιτείται, χωρίς όμως να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα.

Καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ειδικών αναστολέων της COX-2 μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βραχύτερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

Συγχορήγηση με οπιοειδή αναλγητικά

Τα οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να συγχορηγηθούν με παρεκοξίμπη, με τη δοσολογία που αναφέρεται στην παραπάνω παράγραφο. Σε όλες τις κλινικές αξιολογήσεις, η παρεκοξίμπη χορηγήθηκε σε σταθερά χρονικά διαστήματα, ενώ τα οπιοειδή χορηγήθηκαν κατ' επίκληση.

Ηλικιωμένοι

Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). Ωστόσο, για ηλικιωμένους ασθενείς βάρους χαμηλότερου των 50 kg, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης του Dynastat και η μέγιστη ημερήσια δόση μειώνεται στα 40 mg (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh ≥ 10), ως εκ τούτου η χρήση του αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 5-6). Η χορήγηση του Dynastat θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή και στο ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) και η μέγιστη δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 40 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή σε ασθενείς με προδιάθεση για κατακράτηση υγρών, η παρεκοξίμη θα πρέπει να ξεκινάει με την χαμηλότερη συνιστώμενη δόση (20 mg) και η λειτουργία των νεφρών του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Με βάση τη φαρμακοκινητική, δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παρεκοξίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, η παρεκοξίμη δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Τρόπος χορήγησης

Η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) θα πρέπει να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή. Η ΕΜ ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα στον μυ. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του Dynastat αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το Dynastat δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο κατά την ανασύσταση όσο και κατά την ένεση. Στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται η ίδια ΕΦ γραμμή για την έγχυση άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν τα παρακάτω:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης οποιουδήποτε τύπου σε φάρμακο, ειδικότερα δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα ή ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα σουλφοναμίδια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ενεργό πεπτικό έλκος ή γαστρεντερική (ΓΕΣ) αιμορραγία.

Ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση ή άλλες αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2.

Τρίτο τρίμηνο κύησης και γαλουχία (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (λευκωματίνη ορού <25 g/l ή δείκτης Child-Pugh \geq 10).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ II-IV).

Θεραπεία μετεγχειρητικού πόνου μετά από χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Άλλες οδοί χορήγησης, εκτός από ΕΦ ή ΕΜ (π.χ. ενδοαρθρική, ενδορραχιαία) δεν έχουν μελετηθεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις της παρεκοξίμπης, άλλων αναστολέων της COX-2 και ΜΣΑΦ, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεκοξίμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την αύξηση της δοσολογίας και εάν δεν υπάρχει αύξηση της αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να εξετάζονται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που περιγράφεται παρακάτω, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με παρεκοξίμπη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση και συνεπώς θεωρείται κατ' ουσίαν «ελεύθερο νατρίου».

Καρδιαγγειακό

Οι αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνονται μακροχρόνια. Το μέγεθος του κινδύνου που σχετίζεται με μία άπαξ δόση δεν έχει καθορισθεί επακριβώς, ούτε και η ακριβής διάρκεια της θεραπείας η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο.

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ.

υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με παρεκοξίμη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με παρεκοξίμη εάν υπάρχει κλινική ένδειξη επιδείνωσης συγκεκριμένων σχετικών συμπτωμάτων των ασθενών αυτών. Το Dynastat δεν έχει μελετηθεί σε επεμβάσεις καρδιαγγειακής επαναγγείωσης εκτός της περίπτωσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG). Μελέτες σε τύπους επέμβασης εκτός των επεμβάσεων CABG περιελάμβαναν μόνο ασθενείς Κατηγορίας I-III στην κλίμακα Φυσικής Κατάστασης της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα ΜΣΑΦ

Οι αναστολείς της COX-2, λόγω της έλλειψης αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν υποκαθιστούν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ για προφύλαξη από καρδιαγγειακές θρομβοεμβολικές νόσους. Επομένως, οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες δεν πρέπει να διακόπτονται (βλ. παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Dynastat με βαρφαρίνη και με άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της παρεκοξίμης με άλλα ΜΣΑΦ, εξαιρουμένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το Dynastat μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία της φλεγμονής (βλ. παράγραφο 5.1). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί μια επιδείνωση των λοιμώξεων των μαλακών μορίων σε συσχετισμό με τη χρήση των ΜΣΑΦ και σε μη κλινικές μελέτες με Dynastat (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή στον έλεγχο της τομής για σημεία λοίμωξης σε εγχειρισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Dynastat.

Γαστρεντερικό

Επιπλοκές του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) (διατρήσεις, έλκη ή αιμορραγίες), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν συμβεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμη. Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών κατά τη χορήγηση ΜΣΑΦ, όπως οι ηλικιωμένοι ή οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστρεντερική αιμορραγία, ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Η κατηγορία των ΜΣΑΦ σχετίζεται επίσης με αυξημένες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα όταν συγχωρηγούνται με γλυκοκορτικοειδή, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή άλλα ΜΣΑΦ, καθώς και σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ. Υπάρχει περαιτέρω αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (έλκος γαστρεντερικού ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η παρεκοξίμη συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις).

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα και σύνδρομο Stevens-Johnson (κάποιες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες), έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν παρεκοξίμη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Επιπρόσθετα, θανατηφόρες αναφορές τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν βαλντεκοξίμη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμης), μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και δεν μπορούν να αποκλειστούν για την παρεκοξίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση άλλες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την έκθεση σε σελεκοξίμη και βαλντεκοξίμη, μπορεί να παρουσιαστεί σύνδρομο DRESS με την έκθεση σε παρεκοξίμη. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας.

Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα από τους ιατρούς για την παρακολούθηση κάθε σοβαρής δερματικής ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη θεραπεία, π.χ. πρόσθετες συμβουλές προς τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται έτσι ώστε να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους κάθε εμφανιζόμενη δερματική πάθηση.

Η παρεκοξίμπη θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Εντούτοις, η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για την βαλντεκοξίμπη (τον δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης) συγκριτικά με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2. Ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς χωρίς ιστορικό αλλεργίας στα σουλφοναμίδια μπορεί να διατρέχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών δερματικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με την βαλντεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Μερικές από τις αντιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων αλλεργικού τύπου στα σουλφοναμίδια (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της παρεκοξίμπης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση σημείων υπερευαισθησίας.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμπης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμπης. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν χωρίς άλλα σημεία αναφυλαξίας. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση σοβαρής υπότασης.

Κατακράτηση υγρών, οίδημα, νεφροί

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδίνης, έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα, σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμπη. Συνεπώς, η παρεκοξίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, με προϋπάρχον οίδημα ή άλλες καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει προδιάθεση ή επιδεινώνονται από την κατακράτηση υγρών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά ή έχουν, με οποιοδήποτε τρόπο, κίνδυνο για υποογκαιμία. Εάν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις για την επιδείνωση της κατάστασης αυτών των ασθενών, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της παρεκοξίμπης.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν παρεκοξίμπη, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Επειδή η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και κατακράτηση υγρών, χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Dynastat σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2) ή υπέρταση, ή σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιακή ή ηπατική λειτουργία ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν για κατακράτηση υγρών.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με Dynastat σε ασθενείς με αφυδάτωση. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται πρώτα η ενυδάτωση των ασθενών και στη συνέχεια η έναρξη της θεραπείας με Dynastat.

Υπέρταση

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, η παρεκοξίμπη μπορεί να προκαλέσει την έναρξη νέας υπέρτασης ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, καθεμία από τις οποίες μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρεκοξίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με παρεκοξίμπη και κατά τη διάρκεια όλης της θεραπείας. Εάν η αρτηριακή πίεση αυξηθεί σημαντικά, θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Dynastat πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child-Pugh 7-9) (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση με από του στόματος αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ με από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα από του στόματος αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη/κουμαρινικού τύπου και νέου τύπου από του στόματος αντιπηκτικά (π.χ. apixaban, dabigatran και rivaroxaban) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με Dynastat σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όσον αφορά τον χρόνο προθρομβίνης INR, κυρίως τις πρώτες μέρες όταν ξεκινά η θεραπεία ή τροποποιείται η δόση της παρεκοξίμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Συγχορήγηση παρεκοξίμπης και ηπαρίνης δεν επηρέασε τη φαρμακοδυναμική της ηπαρίνης (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης) σε σύγκριση με την ηπαρίνη ως μονοθεραπεία.

Η αναστολή των προσταγλανδινών από τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της COX-2, ενδέχεται να μειώσει τη δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), των ανταγωνιστών της Αγγειοτενσίνης II, των β-αποκλειστών και των διουρητικών. Το ενδεχόμενο αυτής της αλληλεπίδρασης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεκοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και διουρητικά.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (συμπεριλαμβανομένων όσων είναι υπό θεραπεία με διουρητικά), ή ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης II, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνά αναστρέψιμες.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά έκτοτε.

Έχει παρατηρηθεί ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ και κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους αυξάνει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους, λόγω των επιδράσεων των ΜΣΑΦ στις νεφρικές προσταγλανδίνες. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν η παρεκοξίμπη συγχορηγείται με οποιοδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

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

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

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

Η έκθεση στο πλάσμα (AUC και C_{max}) της βαλντεκοξίμπης αυξήθηκε (38% και 24%, αντίστοιχα), με τη συγχρόνηση κετοконаζόλης (αναστολέας του CYP3A4), ωστόσο γενικά δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κετοконаζόλη.

Η επίδραση της ενζυματικής επαγωγής δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της βαλντεκοξίμπης μπορεί να αυξάνει όταν συγχρηγείται με ενζυματικούς επαγωγείς όπως ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή δεξαμεθαζόνη.

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

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

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

Σε δύο μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν μια σταθερή εβδομαδιαία δόση μεθοτρεξάτης (5-20 mg/εβδομάδα, ως άπαξ δόση από του στόματος ή ενδομυϊκά), η βαλντεκοξίμπη χορηγούμενη από του στόματος (10 mg δύο φορές ημερησίως ή 40 mg δύο φορές ημερησίως) εμφάνισε μικρή ή καθόλου δράση στις συγκεντρώσεις της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή όταν η μεθοτρεξάτη χορηγείται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, καθώς η χορήγηση των ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο πλάσμα. Η επαρκής παρακολούθηση της τοξικότητας που σχετίζεται με μεθοτρεξάτη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η παρεκοξίμπη και η μεθοτρεξάτη συγχρηγούνται.

Η συγχρόνηση της βαλντεκοξίμπης με λίθιο προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην κάθαρση του λιθίου από τον ορό (25%) και από τους νεφρούς (30%), με υψηλότερη κατά 34% έκθεση στον ορό σε σύγκριση με το λίθιο μόνο του. Η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπείας με παρεκοξίμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο.

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

Ενέσιμα αναισθητικά

Η συγχρόνηση ΕΦ παρεκοξίμπης 40 mg με προποφόλη (υπόστρωμα CYP2C9) ή μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρέασε ούτε τη φαρμακοκινητική (μεταβολισμό και έκθεση) ούτε τη

φαρμακοδυναμική (επιδράσεις στο ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα, ψυχοκινητικοί έλεγχοι και αφύπνιση από τη νάρκωση) της ΕΦ προποφόλης ή της ΕΦ μιδαζολάμης. Επιπλέον, η συγχορήγηση με βαλντεκοξίμπη δεν εμφάνισε καμιά κλινικά σημαντική δράση στον ηπατικό ή εντερικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 της από του στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης. Χορήγηση ΕΦ παρεκοξίμπης 40 mg δεν εμφάνισε καμιά σημαντική δράση στη φαρμακοκινητική της ΕΦ φαιντανύλης ή της ΕΦ αλφαιντανύλης (υποστρώματα CYP3A4).

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Δεν έχει γίνει καμιά επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης. Σε χειρουργικές μελέτες, στις οποίες η παρεκοξίμπη είχε χορηγηθεί προεγχειρητικά, δεν παρατηρήθηκε καμιά ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμπη και τους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες, υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο (βλ. παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η παρεκοξίμπη πιθανολογείται ότι προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, γιατί, όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τις προσταγλανδίνες, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κλείσιμο του βοτάλλειου πόρου ή αδράνεια της μήτρας (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Η χρήση ΜΣΑΦ κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τρίμηνου της εγκυμοσύνης, μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία στο έμβρυο, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού ή ολιγοϋδράμιο σε σοβαρές περιπτώσεις. Τέτοιες επιδράσεις μπορεί να προκύψουν σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμες. Έγκυες γυναίκες σε θεραπεία με ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον όγκο του αμνιακού υγρού.

Το Dynastat αντενδείκνυται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της παρεκοξίμπης σε έγκυες γυναίκες ή κατά τη διάρκεια του τοκετού. Ωστόσο, η αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής μετά από τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης στα πρώιμα στάδια της κύησης. Σε ζώα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδίνης, συμπεριλαμβανομένης της παρεκοξίμπης, αποδείχθηκε ότι είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια του εμφυτεύματος, πριν και μετά την εμφύτευση, καθώς και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3). Κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, το Dynastat δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο.

Θηλασμός

Η χορήγηση άπαξ δόσης παρεκοξίμπης σε θηλάζουσες γυναίκες μετά από καισαρική τομή είχε ως αποτέλεσμα τη μεταφορά μιας σχετικά μικρής ποσότητας παρεκοξίμπης και του δραστικού μεταβολίτη της, της βαλντεκοξίμπης, στο ανθρώπινο γάλα, και αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια σχετικά χαμηλή δόση για το βρέφος (περίπου 1% της προσαρμοσμένης ανάλογα με το βάρος μητρικής δόσης). Το Dynastat δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η χρήση του Dynastat, όπως με κάθε φαρμακευτικό προϊόν γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/προσταγλανδίνης, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλ. παραγράφους 4.3, 5.1 και 5.3).

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η χρήση ΜΣΑΦ ενδέχεται να καθυστερήσει ή να εμποδίσει τη ρήξη των ωοθυλακίων, γεγονός που έχει συσχετιστεί με αναστρέψιμη υπογονιμότητα σε ορισμένες γυναίκες. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή βρίσκονται υπό διερεύνηση υπογονιμότητας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του Dynastat.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Dynastat είναι η ναυτία. Οι πιο σοβαρές αντιδράσεις συμβαίνουν όχι συχνά έως σπάνια και συμπεριλαμβάνουν καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρή υπόταση, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αναφυλαξία, αγγειοίδημα και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα, ασθενείς που τους χορηγήθηκε Dynastat έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως: καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά συμβάματα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, βλ. παραγράφους 4.3 και 5.1), εν τω βάθει χειρουργικές λοιμώξεις και επιπλοκές επούλωσης στερνικού τραύματος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν παρεκοξίμη (N=5.402) σε 28, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές. Αναφορές από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφέρονται ως “συχνότητα μη γνωστή”, διότι οι αντίστοιχες συχνότητες εμφάνισης δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται χρησιμοποιώντας την ορολογία MedDRA και παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

<u>Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών</u>				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<u>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</u>				
	Φαργγίτιδα, μετεξακτική φατνιακή οστεΐτιδα	Μη φυσιολογική ορώδης παροχέτευση από τη στερνική τομή, λοίμωξη τραύματος		
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>				
	Αναμία μετεγχειρητική	Θρομβοπενία		
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>				
			Αναφυλακτοειδής αντίδραση	
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>				
	Υποκαλιαιμία	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία		
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>				
	Διέγερση, αϋπνία			
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>				
	Υπαισθησία, ζάλη	Αγγειοεγκεφαλική διαταραχή		
<u>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</u>				
		Ωταλγία		
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>				

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστές</i>
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία		Κυκλοφορική κατέρρευση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
	Υπέρταση, υπόταση	Επιδεινωθείσα υπέρταση, ορθοστατική υπόταση		
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>				
	Αναπνευστική ανεπάρκεια	Πνευμονική εμβολή		Δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>				
Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, τυμπανισμός	Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία, ήχοι από το γαστρεντερικό μη φυσιολογικοί	Παγκρεατίτιδα, οισοφαγίτιδα, οίδημα στόματος (περιστοματικό οίδημα)	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Κνησμός, υπεριδρωσία	Εκχύμωση, εξάνθημα, κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>				
	Οσφυαλγία	Αρθραλγία		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
	Ολιγουρία		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Νεφρική ανεπάρκεια
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Οίδημα περιφερικό	Εξασθένιση, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος

Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών				
<i>Πολύ συχνές (≥1/10)</i>	<i>Συχνές (≥1/100 έως <1/10)</i>	<i>Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)</i>	<i>Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)</i>	<i>Μη γνωστές</i>
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Αύξηση κρεατινίνης στο αίμα	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, αύξηση SGOT, αύξηση SGPT, αύξηση του αζώτου ουρίας στο αίμα		
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>				
		Επιπλοκή μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς (δέρμα)		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση που σχετίζεται με τη χρήση της βαλντεκοξίμπης και δεν μπορεί να αποκλεισθεί για την παρεκοξίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, οι ακόλουθες σπάνιες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλειστούν για το Dynastat: βρογχόσπασμος και ηπατίτιδα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Η παρεκοξίμπη είναι προφάρμακο της βαλντεκοξίμπης. Η βαλντεκοξίμπη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2, όταν χορηγείται σε κλινικές δόσεις. Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Δύο ισομορφές, η COX-1 και η COX-2, έχουν προσδιορισθεί. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου, για την οποία έχει αποδειχθεί ότι παράγεται επαγωγικά κατόπιν προφλεγμονωδών ερεθισμάτων και θεωρείται κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών που διαμεσολαβούν στην πρόκληση άλγους, φλεγμονής και πυρετού. Η COX-2

εμπλέκεται επίσης στην ωορρηξία, στην εμφύτευση, στη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και στη ρύθμιση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (επαγωγή πυρετού, αίσθημα πόνου και γνωσιακή λειτουργία). Επίσης είναι πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη θεραπεία του έλκους. Η COX-2 έχει ανιχνευτεί στον ιστό που περιβάλλει τα γαστρικά έλκη στον άνθρωπο, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση της με την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αναστολές της COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης, χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Η παρεκοξίμη έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μείζονες και ελάσσονες χειρουργικές επεμβάσεις. Η αποτελεσματικότητα του Dynastat διαπιστώθηκε σε μελέτες πόνου που προκλήθηκε από οδοντιατρικές, γυναικολογικές (υστερεκτομή), ορθοπεδικές (αντικαταστάσεις ισχίου και γόνατος) χειρουργικές επεμβάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Η πρώτη αντιληπτή αναλγητική επίδραση συνέβη σε 7-13 λεπτά, με κλινικής σημασίας αναλγησία που εμφανίστηκε σε 23-39 λεπτά και με μέγιστη δράση εντός 2 ωρών, μετά τη χορήγηση άπαξ δόσεων 40 mg ΕΦ ή ΕΜ Dynastat. Το μέγεθος της αναλγητικής δράσης της δόσης των 40 mg ήταν συγκρίσιμο με εκείνο της κετορολόκης 60 mg ΕΜ ή κετορολόκης 30 mg ΕΦ. Μετά από άπαξ δόση, η διάρκεια της αναλγησίας εξαρτήθηκε από τη δόση και από το κλινικό μοντέλο του πόνου και κυμάνθηκε από 6 μέχρι πάνω από 12 ώρες.

Χρήση της παρεκοξίμης πέραν των 3 ημερών

Οι περισσότερες δοκιμές είχαν σχεδιαστεί για τη χορήγηση δοσολογίας παρεκοξίμης για έως και 3 ημέρες. Τα δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, στις οποίες τα πρωτόκολλα επέτρεπαν τη θεραπεία με παρεκοξίμη για > 3 ημέρες, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν. Στη ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από 676 ασθενείς, 318 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 358 έλαβαν παρεκοξίμη. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρεκοξίμη, 317 ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για έως και 4 ημέρες, 32 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 8 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 1 ασθενής για 7 ή περισσότερες ημέρες. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 270 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για έως και 4 ημέρες, 43 ασθενείς για έως και 5 ημέρες, ενώ μόνο 3 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για έως και 6 ημέρες και 2 ασθενείς για 7 ή περισσότερες ημέρες. Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια δημογραφικά στοιχεία. Η μέση (SD) διάρκεια θεραπείας ήταν 4,1 (0,4) ημέρες για την παρεκοξίμη και 4,2 (0,5) ημέρες για το εικονικό φάρμακο, ενώ το εύρος ήταν 4-7 ημέρες για την παρεκοξίμη και 4-9 ημέρες για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που λάμβαναν παρεκοξίμη επί 4-7 ημέρες (διάμεση διάρκεια 4 ημέρες) ήταν χαμηλό μετά την Ημέρα 3 θεραπείας και παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου.

Επίδραση της μείωσης των οπιοειδών

Σε μία, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη, ορθοπεδικού και γενικού χειρουργείου (n =1050), οι ασθενείς έλαβαν Dynastat, με μία αρχική παρεντερική δόση των 40 mg ΕΦ, που ακολουθήθηκε από 20 mg, δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 72 ώρες, επιπλέον της λήψης συνήθους θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών που λαμβάνονταν συμπληρωματικά, κατ' επίκληση του ασθενούς. Η μείωση της χρήσης των οπιοειδών με θεραπεία με Dynastat, τις Ημέρες 2 και 3 ήταν 7,2 mg και 2,8 mg (37% και 28%, αντίστοιχα). Αυτή η μείωση της χρήσης οπιοειδών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της ανησυχίας, που αναφέρθηκε από τους ασθενείς για τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα οπιοειδή. Αποδείχθηκε επιπλέον ανακούφιση από τον πόνο, σε σύγκριση με τη χρήση μόνο οπιοειδών. Επιπρόσθετες μελέτες, σε άλλα χειρουργικά πεδία παρείχαν όμοιες παρατηρήσεις. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν συνολικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση της παρεκοξίμης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οπιοειδή.

Γαστρεντερικές μελέτες

Σε βραχυχρόνιες μελέτες (7 ημέρες), η συχνότητα εμφάνισης των ενδοσκοπικά παρατηρηθέντων γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών ή διαβρώσεων σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα (≥ 65 ετών) άτομα, στα οποία χορηγήθηκε το Dynastat (5-21%), αν και υψηλότερη από ότι με το εικονικό φάρμακο (5-12%), ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε με ΜΣΑΦ (66-90%).

Μελέτες μετεγχειρητικής ασφάλειας CABG

Επιπροσθέτως των συνηθισμένων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών, μελετήθηκαν προκαθορισμένες κατηγορίες συμβαμάτων, οι οποίες αποφασίστηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή εμπειρογνομόνων, σε δύο μελέτες ασφάλειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, όπου οι ασθενείς έλαβαν παρεκοξίμη για τουλάχιστον 3 ημέρες και στη συνέχεια έλαβαν βαλντεκοξίμη από του στόματος για μια συνολική περίοδο 10–14 ημερών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την καθιερωμένη αναλγητική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος πριν την τυχαιοποίηση και καθόλη την διάρκεια των δύο μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG.

Η πρώτη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολόγησε ασθενείς που ελάμβαναν ΕΦ 40 mg παρεκοξίμης δύο φορές ημερησίως, για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως θεραπεία με βαλντεκοξίμη 40 mg δύο φορές ημερησίως (ομάδα παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης) (n=311) ή θεραπεία με εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (n=151) για 14 ημέρες, σε μία διπλά-τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Αξιολογήθηκαν εννέα προκαθορισμένες κατηγορίες ανεπιθύμητων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά επεισόδια, περικαρδίτιδα, νέα εμφάνιση ή παρόξυνση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρική ανεπάρκεια/δυσλειτουργία, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, μείζονες μη γαστρεντερικές αιμορραγίες, λοιμώξεις, μη λοιμώδεις πνευμονικές επιπλοκές και θάνατος). Υπήρξε μία σημαντικά ($p<0,05$) μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή) η οποία ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης, συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο, για την περίοδο ΕΦ χορήγησης (2,2% και 0,0%, αντίστοιχα) και καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (4,8% και 1,3%, αντίστοιχα). Επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων (κυρίως του στερνικού τραύματος) παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα με τη θεραπεία παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης.

Στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG αξιολογήθηκαν τέσσερις κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (καρδιαγγειακά/θρομβοεμβολικά, νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική ανεπάρκεια, έλκος ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος/αιμορραγία, επιπλοκή χειρουργικού τραύματος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσα σε 24 ώρες μετά από την χειρουργική επέμβαση CABG στις παρακάτω ομάδες: αρχική δόση 40 mg παρεκοξίμης ΕΦ, κατόπιν 20 mg ανά 12 ώρες ΕΦ για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) (n=544) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας· χορήγηση εικονικού φαρμάκου ενδοφλεβίως και στη συνέχεια βαλντεκοξίμης από του στόματος (n=544)· ή χορήγηση εικονικού φαρμάκου ΕΦ και ακολούθως εικονικού φαρμάκου από του στόματος (n=548). Σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων ($p=0,033$) στην κατηγορία των καρδιαγγειακών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανιχνεύθηκε στην ομάδα θεραπείας παρεκοξίμης/βαλντεκοξίμης (2,0%), συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας εικονικό φάρμακο/εικονικό φάρμακο (0,5%). Η θεραπεία με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμη συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών /θρομβοεμβολικών επεισοδίων έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τρία από τα έξι καρδιαγγειακά/ θρομβοεμβολικά επεισόδια στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο/βαλντεκοξίμη συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αυτοί δεν έλαβαν βαλντεκοξίμη. Τα προκαθορισμένα συμβαμάτα, τα οποία εμφανίζονται με την υψηλότερη συχνότητα και στις τρεις ομάδες θεραπείας, ανήκαν στην κατηγορία των επιπλοκών χειρουργικών τραυμάτων, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει χειρουργικών λοιμώξεων και των συμβαμάτων επούλωσης στερνικών τραυμάτων.

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη θεραπειών και του εικονικού φαρμάκου για οποιαδήποτε από τις άλλες κατηγορίες προκαθορισμένων συμβαμάτων (νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, επιπλοκές έλκους ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος ή επιπλοκές χειρουργικών τραυμάτων).

Γενική χειρουργική

Σε μία μεγάλη κλινική δοκιμή (N=1.050) μείζονος ορθοπεδικής /γενικής χειρουργικής επέμβασης, οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση παρεκοξίμπης 40 mg ΕΦ, κατόπιν 20 mg ΕΦ ανά 12 ώρες για τουλάχιστον 3 ημέρες και ακολούθως βαλντεκοξίμπη από του στόματος (20 mg ανά 12 ώρες) (n=525) για την υπόλοιπη περίοδο της 10ήμερης θεραπείας ή εικονικό φάρμακο ΕΦ και στη συνέχεια εικονικό φάρμακο από του στόματος (n=525). Σε αυτούς τους μετεγχειρητικούς ασθενείς δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο συνολικό προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων προκαθορισμένων κατηγοριών συμβαμάτων που περιγράφηκαν ανωτέρω στη δεύτερη μελέτη χειρουργικής επέμβασης CABG, για τη θεραπεία παρεκοξίμπης/βαλντεκοξίμπης, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε αιμοπετάλια

Σε μια σειρά από μικρές μελέτες πολλαπλής δόσης σε υγιή νεαρά και ηλικιωμένα άτομα, το Dynastat 20 mg και 40 mg δυο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων ή αιμορραγίας, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Σε νεαρά άτομα, το Dynastat 40 mg δύο φορές ημερησίως δεν είχε καμιά κλινικά σημαντική επίδραση στην αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ΕΦ ή ΕΜ ένεση, η παρεκοξίμπη μετατρέπεται γρήγορα σε βαλντεκοξίμπη, τη φαρμακολογικά δραστική ουσία, με ενζυματική υδρόλυση στο ήπαρ.

Απορρόφηση

Η έκθεση της βαλντεκοξίμπης μετά από άπαξ δόσεις του Dynastat, όπως μετρήθηκε τόσο βάσει της περιοχής υπό την καμπύλη της συγκεντρώσεως πλάσματος έναντι του χρόνου (AUC) όσο και από τη μέγιστη έκθεση (C_{max}), είναι περίπου γραμμική στο εύρος των κλινικών δόσεων. Η AUC και η C_{max} μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως είναι γραμμικές μέχρι τα 50 mg ΕΦ και τα 20 mg ΕΜ. Σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος της βαλντεκοξίμπης επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες μετά από χορήγηση δυο φορές ημερησίως.

Μετά από άπαξ ΕΦ και ΕΜ χορήγηση δόσεων παρεκοξίμπης 20 mg, η C_{max} της βαλντεκοξίμπης επιτυγχάνεται σε περίπου 30 λεπτά και περίπου 1 ώρα, αντίστοιχα. Η έκθεση της βαλντεκοξίμπης ήταν όμοια όσον αφορά τις AUC και C_{max} μετά από ΕΦ και ΕΜ χορήγηση. Η έκθεση της παρεκοξίμπης ήταν όμοια μετά από ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση όσον αφορά την AUC. Ο μέσος όρος C_{max} της παρεκοξίμπης μετά από ΕΜ δοσολογία ήταν μικρότερος συγκρινόμενος με την ΕΦ δοσολογία εφόδου (bolus), το οποίο αποδίδεται σε βραδύτερη εξωαγγειακή απορρόφηση μετά από ΕΜ χορήγηση. Αυτές οι μειώσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, καθώς η C_{max} της βαλντεκοξίμπης είναι συγκρίσιμη μετά από ΕΜ και ΕΦ χορήγηση παρεκοξίμπης.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βαλντεκοξίμπης μετά από ΕΦ χορήγηση είναι περίπου 55 λίτρα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 98% στο εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται με την υψηλότερη συνιστώμενη δόση, 80 mg/ημέρα. Η βαλντεκοξίμπη, αλλά όχι η παρεκοξίμπη, διαμοιράζεται εκτενώς στα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Η παρεκοξίμπη μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν πλήρως σε βαλντεκοξίμπη και προπιονικό οξύ in vivo με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 22 λεπτά. Η αποβολή της βαλντεκοξίμπης γίνεται με εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό που περιλαμβάνει πολλαπλές οδούς, συμπεριλαμβανομένων των ισοενζύμων (CYP) 3A4 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 και γλυκουρονιδίωσης (περίπου 20%) του τμήματος σουλφοναμιδίου. Ένας υδροξυλιωμένος μεταβολίτης της βαλντεκοξίμπης (μέσω της

οδού κυτοχρώματος) έχει ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα ότι δρα ως αναστολέας της COX-2. Αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της συγκέντρωσης της βαλντεκοξίμπης. Λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης αυτού του μεταβολίτη, αυτός δεν αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στην κλινική αποτελεσματικότητα μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων παρεκοξίμπης.

Αποβολή

Η βαλντεκοξίμπη αποβάλλεται μέσω του ηπατικού μεταβολισμού και λιγότερο από 5% αμετάβλητης βαλντεκοξίμπης ανακτάται στα ούρα. Καμιά ποσότητα αμετάβλητης παρεκοξίμπης δεν ανιχνεύεται στα ούρα και μόνον ίχνη ανιχνεύονται στα κόπρανα. Περίπου το 70% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών. Η κάθαρση πλάσματος (CL_p) για την βαλντεκοξίμπη είναι περίπου 6 l/hr. Μετά την ΕΦ ή ΕΜ χορήγηση της παρεκοξίμπης, ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής (t_{1/2}) της βαλντεκοξίμπης είναι περίπου 8 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Το Dynastat χορηγήθηκε σε 335 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65-96 ετών) σε μελέτες φαρμακοκινητικής και αποτελεσματικότητας. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η φαινομενική από του στόματος κάθαρση της βαλντεκοξίμπης μειώθηκε, έχοντας ως αποτέλεσμα μια περίπου 40% αύξηση στην έκθεση της βαλντεκοξίμπης στο πλάσμα, σε σύγκριση με υγιή νεαρά άτομα. Αφού προσαρμοσθεί ανάλογα με το σωματικό βάρος, η έκθεση στο πλάσμα της βαλντεκοξίμπης στη σταθερή κατάσταση ήταν 16% υψηλότερη σε ηλικιωμένες γυναίκες, σε σύγκριση με ηλικιωμένους άντρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας που έλαβαν 20 mg ΕΦ Dynastat, παρατηρήθηκε ταχεία κάθαρση της παρεκοξίμπης από το πλάσμα. Επειδή η νεφρική αποβολή της βαλντεκοξίμπης δεν είναι σημαντική για τη διάθεσή της, δεν βρέθηκε καμιά αλλαγή στην κάθαρση της βαλντεκοξίμπης, ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν προκάλεσε μειωμένο ρυθμό ή βαθμό μετατροπής της παρεκοξίμπης σε βαλντεκοξίμπη. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δείκτης Child- Pugh 7-9), η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με το ήμισυ της συνηθισμένης συνιστώμενης δόσης Dynastat και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 40 mg, δεδομένου ότι οι εκθέσεις της βαλντεκοξίμπης υπερδιπλασιάστηκαν (130%) στους ασθενείς αυτούς. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η χρήση του Dynastat σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας ή τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρεκοξίμπης ίση με τη 2πλάσια της ανώτατης έκθεσης στον άνθρωπο. Ωστόσο στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε σκύλους και αρουραίους, οι συστηματικές εκθέσεις στην βαλντεκοξίμπη (το δραστικό μεταβολίτη της παρεκοξίμπης) ήταν περίπου το 0,8πλάσιο της συστηματικής έκθεσης σε ηλικιωμένα άτομα, με τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 80 mg ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις σχετίζονταν με επιδείνωση και επιβράδυνση επούλωσης των λοιμώξεων του δέρματος, μια επίδραση που πιθανώς σχετίζεται με την αναστολή της COX-2.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας παρατηρήθηκε απώλεια μετά την εμφύτευση, επαναρρόφηση και καθυστέρηση ανάκτησης βάρους του εμβρύου σε δόσεις που δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα σε μελέτες σε κουνέλια. Η παρεκοξίμπη δεν προκάλεσε βλάβη στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων.

Οι επιδράσεις της παρεκοξίμπης δεν έχουν αξιολογηθεί σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή στην προ- και μετά-γεννητική περίοδο.

Η παρεκοξίμπη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε άπαξ δόση σε αρουραίους που θηλάζουν, εμφάνισε συγκεντρώσεις παρεκοξίμπης, βαλντεκοξίμπης και ενός δραστικού μεταβολίτη της βαλντεκοξίμπης στο γάλα όμοιες με εκείνες στο πλάσμα της μητέρας.

Η πιθανότητα καρκινογένεσης της παρεκοξίμπης δεν έχει αξιολογηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Όξινο φωσφορικό δινάτριο

Φωσφορικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH).

Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH)

Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

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

Το Dynastat και τα οποιοσδήποτε δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί στην ίδια σύριγγα.

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

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

Το Dynastat δεν πρέπει να ενίεται σε ΕΦ γραμμή παροχής άλλου φαρμακευτικού προϊόντος. Η ΕΦ γραμμή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας (βλ. παράγραφο 6.6).

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής του μη ανασυσταθέντος προϊόντος είναι 3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος, το οποίο δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται, έχουν αποδειχθεί για χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, σε θερμοκρασία 25°C. Συνεπώς, οι 24 ώρες θα πρέπει να θεωρούνται ως η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της σπουδαιότητας του κινδύνου μικροβιολογικής λοίμωξης για ενέσιμα προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες. Αν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις αυτές, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 12 ώρες, σε θερμοκρασία 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια με παρεκοξίμπη νατριούχο

Τύπου I άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (5 ml) με βουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφραγισμένο με μοβ, αποσπώμενο πώμα πολυπροπυλενίου, στο αλουμινένιο επισφράγισμα.

Φύσιγγες διαλύτη

Φύσιγγα των 2 ml: άχρωμο ουδέτερο γυαλί, Τύπου I.

Το Dynastat διατίθεται ως στείρο, φιαλίδιο μιας δόσης που είναι συσκευασμένο με μια φύσιγγα των 2 ml με όγκο πλήρωσης 2 ml διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), (βλέπε στη συνέχεια για διάφορα μεγέθη και διαμορφώσεις συσκευασίας).

Μεγέθη συσκευασίας

1 + 1 συσκευασία: περιέχει 1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φύσιγγα διαλύτη

3 + 3 συσκευασία: περιέχει 3 φιαλίδια κόνεως και 3 φύσιγγες διαλύτη

5 + 5 συσκευασία: περιέχει 5 φιαλίδια κόνεως και 5 φύσιγγες διαλύτη

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Dynastat πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση. Το Dynastat δεν περιέχει συντηρητικό. Για την παρασκευή του απαιτείται άσηπτη τεχνική.

Διαλύτες ανασύστασης

Ανασυστήστε το Dynastat 40 mg με 2 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Οι **μόνοι** άλλοι αποδεκτοί διαλύτες για ανασύσταση είναι:

- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%)
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Διαδικασία ανασύστασης

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να διαλυτοποιήσετε τη λυοφιλοποιημένη παρεκοξίμπη (ως παρεκοξίμπης νατριούχου). Απομακρύνετε το μοβ, αποσπώμενο πώμα για να αποκαλύψετε το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου της παρεκοξίμπης 40 mg. Τραβήξτε με μια στείρα βελόνα και σύριγγα, 2 ml από έναν αποδεκτό διαλύτη και εισάγεται τη βελόνα μέσα στο κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης μεταφέροντας το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο των 40 mg. Διαλύστε πλήρως την σκόνη, χρησιμοποιώντας μια απαλή, περιστροφική κίνηση και ελέγξτε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χρήση. Πρέπει να αναρροφηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου για μια άπαξ χορήγηση.

Μετά την ανασύσταση το υγρό θα πρέπει να είναι ένα διαυγές διάλυμα. Το Dynastat θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό, πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος ή είναι θολό ή αν παρατηρούνται σωματίδια. Το Dynastat θα πρέπει να χορηγείται εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.3), αλλιώς να απορρίπτεται.

Το ανασυσταθέν προϊόν είναι ισότονο.

Συμβατότητα διαλύματος ΕΦ γραμμής

Μετά την ανασύσταση με τους αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει **μόνο** ΕΦ ή ΕΜ ή σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

Μόνο για άπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/006-008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Ιανουαρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ: 40 mg φιαλίδια

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ - EU/1/02/209/005

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
παρεκοξίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμης, ως 42,36 mg παρεκοξίμης νατριούχου. Μετά την ανασύσταση με 2 ml διαλύτη, η συγκέντρωση της παρεκοξίμης είναι 20 mg/ml. Συνεπώς, κάθε 2 ml ανασυσταθέντος διαλύματος περιέχει 40 mg παρεκοξίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης όξινο φωσφορικό δινάτριο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μόνο για άπαξ χρήση.
Ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ
ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (έως 24 ώρες εάν παρασκευάστηκε υπό άσηπτες συνθήκες) και δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Για περισσότερες πληροφορίες για τη φύλαξη βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ: 40 mg

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ - EU/1/02/209/005

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Dynastat 40 mg κόνις για ενέσιμο
παρεκοξίμπη
IV/IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ: 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ - EU/1/02/209/006

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
παρεκοξίμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμνης, ως 42,36 mg παρεκοξίμνης νατριούχου. Μετά την ανασύσταση με 2 ml διαλύτη, η συγκέντρωση της παρεκοξίμνης είναι 20 mg/ml. Συνεπώς, κάθε 2 ml ανασυσταθέντος διαλύματος παρέχει 40 mg παρεκοξίμνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης όξινο φωσφορικό δινάτριο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Η φύσιγγα διαλύτη 2 ml περιέχει χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο και 1 φύσιγγα διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μόνο για άπαξ χρήση.

Ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (έως 24 ώρες εάν παρασκευάστηκε υπό άσηπτες συνθήκες) και δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Για περισσότερες πληροφορίες για τη φύλαξη βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ: 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ - EU/1/02/209/007

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
παρεκοξίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμπης, ως 42,36 mg παρεκοξίμπης νατριούχου. Μετά την ανασύσταση με 2 ml διαλύτη, η συγκέντρωση της παρεκοξίμπης είναι 20 mg/ml. Συνεπώς, κάθε 2 ml ανασυσταθέντος διαλύματος παρέχει 40 mg παρεκοξίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης όξινο φωσφορικό δινάτριο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Η φύσιγγα διαλύτη 2 ml περιέχει χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

3 φιαλίδια και 3 φύσιγγες διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μόνο για άπαξ χρήση.

Ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (έως 24 ώρες εάν παρασκευάστηκε υπό άσηπτες συνθήκες) και δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Για περισσότερες πληροφορίες για τη φύλαξη βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ: 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ - EU/1/02/209/008

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dynastat 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
παρεκοξίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμης, ως 42,36 mg παρεκοξίμης νατριούχου. Μετά την ανασύσταση με 2 ml διαλύτη, η συγκέντρωση της παρεκοξίμης είναι 20 mg/ml. Συνεπώς, κάθε 2 ml ανασυσταθέντος διαλύματος παρέχει 40 mg παρεκοξίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης όξινο φωσφορικό δινάτριο, φωσφορικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Η φύσιγγα διαλύτη 2 ml περιέχει χλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

5 φιαλίδια και 5 φύσιγγες διαλύτη

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μόνο για άπαξ χρήση.

Ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Το ανασυσταθέν προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως (έως 24 ώρες εάν παρασκευάστηκε υπό άσηπτες συνθήκες) και δεν πρέπει να ψύχεται ή να καταψύχεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Για περισσότερες πληροφορίες για τη φύλαξη βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/209/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΥΣΙΓΓΑΣ ΔΙΑΛΥΤΟΥ: 2 ml

ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΓΓΑΣ - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 και EU/1/02/209/008

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Dynastat 40 mg

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Dynastat 40 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα παρεκοξίμητη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dynastat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dynastat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dynastat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dynastat και ποια είναι η χρήση του

Το Dynastat περιέχει την δραστική ουσία παρεκοξίμητη.

Το Dynastat χρησιμοποιείται για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία του πόνου σε ενήλικες μετά από μία χειρουργική επέμβαση. Προέρχεται από μια οικογένεια φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της COX-2 (αυτό είναι μια σύντημηση για τους *αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης-2*). Ο πόνος και το οίδημα μερικές φορές προκαλείται από ουσίες στο σώμα που αποκαλούνται *προσταγλανδίνες*. Το Dynastat δρα με τη μείωση της ποσότητας αυτών των προσταγλανδινών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat

Μη χρησιμοποιήσετε το Dynastat

- σε περίπτωση αλλεργίας στην παρεκοξίμητη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είχατε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση (ειδικότερα μία σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε φάρμακο
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «σουλφοναμίδια» (π.χ. ορισμένα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία λοιμώξεων)
- αν έχετε την παρούσα στιγμή γαστρικό ή εντερικό έλκος ή αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή σε άλλα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη) ή σε αναστολείς COX-2. Οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό (βρογχόσπασμο), πολύ φραγμένη μύτη, κνησμώδες δέρμα, εξάνθημα ή πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων ή της γλώσσας, άλλες αλλεργικές αντιδράσεις ή ρινικό πολύποδα μετά τη λήψη αυτών των φαρμάκων
- αν είστε πάνω από 6 μηνών έγκυος
- αν θηλάζετε
- αν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- αν έχετε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκωτική κολίτιδα ή νόσο του Crohn)
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση καρδιάς ή εγχείρηση στις αρτηρίες σας (συμπεριλαμβανομένης οποιασδήποτε επέμβασης στη στεφανιαία αρτηρία)
- εάν έχετε διαγνωσμένη καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο π.χ. εάν είχατε υποστεί

καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), θρόμβους στα αιμοφόρα αγγεία, την καρδιά ή τον εγκέφαλο ή χειρουργική επέμβαση για τον καθαρισμό ή την παράκαμψη των θρομβώσεων

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος (περιφερική αρτηριοπάθεια).

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει σε εσάς, δεν θα σας χορηγηθεί η ένεση. **Ειδοποιήστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μη χρησιμοποιείτε Dynastat αν την παρούσα στιγμή έχετε έλκος του στομάχου ή του εντέρου ή γαστρεντερική αιμορραγία

Μη χρησιμοποιείτε Dynastat εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat:

- Εάν στο παρελθόν είχατε έλκος, αιμορραγία ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
- Εάν παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή άλλα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη)
- Εάν καπνίζετε ή πίνετε αλκοόλ
- Εάν έχετε διαβήτη
- Εάν έχετε στηθάγχη, θρόμβους στο αίμα, υψηλή αρτηριακή πίεση ή αυξημένη χοληστερόλη
- Εάν υποβάλλεστε σε αντι-αιμοπεταλιακές θεραπείες
- Εάν έχετε κατακράτηση υγρών (πρήξιμο)
- Εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο
- Εάν είστε αφυδατωμένος - αυτό μπορεί να συμβεί εάν είχατε διάρροια ή εάν κάνατε έμετο ή δεν μπορείτε να πιείτε υγρά
- Εάν έχετε λοίμωξη, γιατί το Dynastat μπορεί να κρύψει τον πυρετό (που αποτελεί σημάδι λοίμωξης)
- Εάν παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη/αντιπηκτικά τύπου βαρφαρίνης ή νέου τύπου αντιπηκτικά από το στόμα, π.χ. apixaban, dabigatran και rivaroxaban)
- Εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη)
- Εάν παίρνετε μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (π.χ. σετραλίνη)

Το Dynastat μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή να επιδεινώσει την υπάρχουσα υψηλή αρτηριακή πίεση, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με καρδιακές παθήσεις. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dynastat.

Παιδιά και έφηβοι

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν πρέπει να δίνεται Dynastat.

Άλλα φάρμακα και Dynastat

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα φάρμακα μπορεί μερικές φορές να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ο γιατρός σας μπορεί να ελαττώσει τη δόση του Dynastat ή άλλων φαρμάκων ή μπορεί να χρειαστεί να πάρετε διαφορετικό φάρμακο. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- Φλουκοναζόλη – χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις από μύκητες
- Αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς Αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και διουρητικά – χρησιμοποιούνται για υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακές παθήσεις

- Κυκλοσπορίνη ή Τακρόλιμους –χρησιμοποιούνται μετά από μεταμοσχεύσεις
- Βαρφαρίνη ή άλλα φάρμακα τύπου βαρφαρίνης - που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρομβώσεων, συμπεριλαμβανομένων νεότερων φαρμάκων όπως το arixaban, το dabigatran και το rivaroxaban
- Λίθιο –χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιξης
- Ριφαμπικίνη –χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις
- Αντιαρρυθμικά –χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
- Φαινυτοΐνη ή Καρβαμαζεπίνη –χρησιμοποιούνται στην επιληψία
- Μεθοτρεξάτη –χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στον καρκίνο
- Διαζεπάμη – χρησιμοποιείται για καταστολή και για την αντιμετώπιση του άγχους
- Ομεπραζόλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ελκών

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Εάν είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος**, πείτε το στον γιατρό σας. Το Dynastat δεν συνιστάται στους πρώτους 6 μήνες της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να πάρετε το Dynastat στους τελευταίους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης.
- **Εάν θηλάζετε**, δεν πρέπει να πάρετε το Dynastat, καθώς μια μικρή ποσότητα του Dynastat θα μεταφερθεί στο μητρικό γάλα σας.
- Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του Dynastat, μπορεί να σας δυσκολέψουν περισσότερο να μείνετε έγκυος. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν δυσκολεύεστε να μείνετε έγκυος.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν η ένεση σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα μέχρις ότου αισθανθείτε και πάλι καλύτερα.

Το Dynastat περιέχει

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23 mg νατρίου σε κάθε δόση και συνεπώς θεωρείται πρακτικά πως δεν περιέχει νάτριο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dynastat

Το Dynastat θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο. Αυτοί θα διαλύσουν την σκόνη πριν να σας κάνουν την ένεση και θα σας χορηγήσουν το διάλυμα μέσα σε μια φλέβα ή έναν μυ. Η ένεση μπορεί να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε μια φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή (ένας λεπτός σωλήνας που τοποθετείται σε μια φλέβα) ή μπορεί να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα σε έναν μυ. Το Dynastat θα σας χορηγηθεί μόνο για μικρές περιόδους και μόνο για ανακούφιση του πόνου.

Η συνήθης δόση για να ξεκινήσετε είναι 40 mg.

Μπορεί να σας χορηγηθεί μια άλλη δόση - είτε 20 mg ή 40 mg - 6 έως 12 ώρες μετά την πρώτη δόση.

Δεν θα σας χορηγηθούν περισσότερα από 80 mg εντός 24 ωρών.

Σε ορισμένα άτομα πρέπει να χορηγηθούν μικρότερες δόσεις:

- Άτομα με ηπατικά προβλήματα
- Άτομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα
- Ασθενείς πάνω από 65 που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- Άτομα που παίρνουν φλουκοναζόλη.

Εάν το Dynastat χρησιμοποιείται με ισχυρά παυσίπονα (που καλούνται οπιοειδή αναλγητικά), όπως η μορφίνη, η δόση του Dynastat θα είναι η ίδια με αυτή που αναφέρεται παραπάνω.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Dynastat από την κανονική μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τις συνιστώμενες δόσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Διακόψτε τη λήψη του Dynastat και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν εμφανίσετε εξάνθημα ή πληγή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας (π.χ. δέρμα, στόμα, μάτια, πρόσωπο, χείλη ή γλώσσα) ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλα σημάδια αλλεργικής αντίδρασης, όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη ή τη γλώσσα το οποίο μπορεί να προκαλέσει συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση – αυτό συμβαίνει **σπάνια**
- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος – αυτό συμβαίνει **σπάνια**
- η εμφάνιση των δερματικών αντιδράσεων μπορεί να γίνει οποιαδήποτε στιγμή, αλλά πιο συχνά συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η αναφερόμενη συχνότητα αυτών των περιστατικών φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη για την βαλντεκοξίμη, ένα φάρμακο που ανήκει στην ίδια κατηγορία με την παρεκοξίμη, συγκριτικά με άλλους αναστολείς της COX-2
- εάν έχετε ίκτερο (το δέρμα ή το λευκό των ματιών σας φαίνεται κίτρινο)
- εάν έχετε οποιαδήποτε σημάδια αιμορραγίας στο στομάχι ή το έντερο, όπως κένωση με μαύρες κηλίδες ή κηλίδες αίματος στα κόπρανα ή έμετος με αίμα.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Ναυτία (τάση προς έμετο)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Μεταβολή στην αρτηριακή σας πίεση (υψηλή ή χαμηλή)
- Μπορεί να έχετε πόνο στη μέση
- Οι αστράγαλοι, τα πόδια και τα πόδια μπορεί να πρηστούν (κατακράτηση υγρών)
- Μπορεί να αισθανθείτε μούδιασμα – το δέρμα σας μπορεί να χάσει την ευαισθησία του στον πόνο και την αφή
- Μπορεί να έχετε έμετο, πόνο στο στομάχι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα και ρέψιμο
- Εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- Μπορεί να αισθάνεστε αναστατωμένοι ή να δυσκολεύεστε να κοιμηθείτε
- Ζάλη
- Υπάρχει κίνδυνος αναιμίας – αλλαγές στα ερυθροκύτταρα μετά από εγχείρηση, που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και λαχάνιασμα
- Μπορεί να έχετε πόνο στο λαιμό ή δυσκολίες στην αναπνοή (λαχάνιασμα)
- Το δέρμα σας μπορεί να έχει φαγούρα
- Μπορεί να έχετε μικρότερες ποσότητες ούρων απ' ότι συνήθως
- Μετεξαστική φατνιακή οστεΐτιδα (φλεγμονή και πόνος μετά από εξαγωγή δοντιού)
- Αυξημένη εφίδρωση
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Καρδιακή προσβολή
- Υπάρχει κίνδυνος αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, π.χ. εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (παροδικά μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο)/«μίνι-εγκεφαλικού» ή

- στηθάγχης ή αποκλεισμών στα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο
- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες
- Επιδείνωση της υπέρτασης
- Έλκη του πεπτικού συστήματος, χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Η καρδιά μπορεί να χτυπά βραδύτερα
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την όρθια στάση
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
- Μπορεί να εμφανίσετε μώλωπες εύκολα, λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων
- Τα χειρουργικά τραύματα μπορεί να μολυνθούν, μη φυσιολογικό έκκριμα από χειρουργικές πληγές
- Δυσχρωματισμός δέρματος ή μώλωπες
- Επιπλοκές στην επούλωση του δέρματος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος
- Πόνος ή αντίδραση στο σημείο της ένεσης
- Εξάνθημα ή εξάνθημα με αυξημένη φαγούρα
- Ανορεξία (απώλεια της όρεξης)
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Υψηλά επίπεδα ενζύμων του αίματος, σε εξετάσεις αίματος, που υποδηλώνουν βλάβη ή επιβάρυνση στην καρδιά, τον εγκέφαλο ή τον μυϊκό ιστό
- Ξηροστομία
- Μυϊκή αδυναμία
- Πόνος στο αυτί
- Μη φυσιολογικοί κοιλιακοί ήχοι

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Εξάνθημα ή πληγή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας (π.χ. δέρμα, στόμα, μάτια, πρόσωπο, χείλη ή γλώσσα) ή οποιαδήποτε άλλα σημάδια αλλεργικών αντιδράσεων, όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση (πιθανώς θανατηφόρα)
- Πρήξιμο, σχηματισμός φλυκταινών ή απολέπιση του δέρματος
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος)
- Φλεγμονή του οισοφάγου
- Φλεγμονή του παγκρέατος (μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στομάχι)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Κατάρρευση λόγω σοβαρά χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ταχυκαρδία ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Δυσκολία στην αναπνοή

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dynastat

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση.

Συνιστάται το Dynastat να χρησιμοποιηθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την ανάμιξη με το διαλύτη, ωστόσο μπορεί να φυλαχθεί αν οι οδηγίες στο τέλος του φύλλου οδηγιών ακολουθηθούν αυστηρά.

Το ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να είναι ένα διαυγές άχρωμο υγρό. **Εάν υπάρχουν σωματίδια** στο ενέσιμο διάλυμα ή εάν είτε η σκόνη ή το διάλυμα παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος, το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dynastat

- Η δραστική ουσία είναι η παρεκοξίμη (ως παρεκοξίμη νατριούχος). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμης ως 42,36 mg παρεκοξίμης νατριούχου. Όταν ανασυσταθεί με 2 ml διαλύτη παρέχει 20 mg/ml παρεκοξίμης. Όταν ανασυσταθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Dynastat περιέχει περίπου 0,44 mEq νάτριο ανά φιαλίδιο.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Όξινο φωσφορικό δινάτριο
 - Φωσφορικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του Dynastat και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dynastat είναι διαθέσιμο ως λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Η σκόνη περιέχεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (5 ml) με πώμα εισχώρησης, σφραγισμένο με μοβ, αποσπώμενο πώμα πάνω στο αλουμινένιο επισφράγισμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο

Παρασκευαστής: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ: +30 210 67 85 800

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
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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer Norge 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

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel:+351 21 423 5500

România

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας

Δοσολογία. Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά (ΕΜ), ακολουθούμενη κάθε 6 έως 12 ώρες από 20 mg ή 40 mg όπως απαιτείται, χωρίς όμως να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα. Η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) θα πρέπει να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή. Η ΕΜ ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα στον μυ.

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών.

Καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ειδικών αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βραχύτερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμπης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμπης. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν χωρίς άλλα σημάδια αναφυλαξίας. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση σοβαρής υπότασης.

Η χορήγηση γίνεται με ενδομυϊκή (ΕΜ) ή ενδοφλέβια (ΕΦ) ένεση. Η ΕΜ ένεση χορηγείται βραδέως και βαθιά μέσα στον μυ και η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) μπορεί να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή.

Χορήγηση εκτός από ΕΦ ή ΕΜ

Άλλες οδοί χορήγησης, εκτός από ΕΦ ή ΕΜ (π.χ. ενδοαρθρική, ενδορραχιαία) δεν έχουν μελετηθεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Διαλύτες για ανασύσταση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει να ανασυσταθεί μόνον με ένα από τα ακόλουθα:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Τα ακόλουθα διαλύματα **δεν μπορούν** να χρησιμοποιηθούν στην ανασύσταση:

- Η χρήση ενέσιμου διαλύματος Ringer-Lactate ή γλυκόζης 50 mg/ml (5%) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate για την ανασύσταση θα προκαλέσει την καθίζηση της παρεκοξίμπης και επομένως **δεν συνιστάται**.
- Η χρήση Στείρου Ύδατος για Ενέσιμα για την ανασύσταση δεν συνιστάται διότι το διάλυμα που προκύπτει **δεν είναι ισότονο**.

Διαδικασία ανασύστασης

Χρησιμοποιείστε άσηπτη τεχνική για να διαλυτοποιήσετε τη λυοφιλοποιημένη παρεκοξίμπη (ως παρεκοξίμπη νατρίουχος).

Φιαλίδιο των 40 mg: Απομακρύνετε το μοβ, αποσπώμενο πώμα για να αποκαλύψετε το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου της παρεκοξίμπης 40 mg. Τραβήξτε με μια στείρα βελόνα και σύριγγα, 2 ml από έναν αποδεκτό διαλύτη και εισάγεται τη βελόνα μέσα στο κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης μεταφέροντας το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο των 40 mg.

Διαλύστε πλήρως την κόνι χρησιμοποιώντας μια απαλή, περιστροφική κίνηση και ελέγξτε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος ή είναι θολό ή αν παρατηρούνται σωματίδια.

Πρέπει να αναρροφηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου για μια άπαξ χορήγηση. Εάν απαιτείται δόση μικρότερη των 40 mg, κάθε υπόλειμμα φαρμάκου πρέπει να απορρίπτεται.

Συμβατότητα ΕΦ γραμμής

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του Dynastat αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το Dynastat δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα, τόσο κατά την ανασύσταση, όσο και κατά την ένεση. Στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται η ίδια ΕΦ γραμμή για την έγχυση άλλου φαρμάκου, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει μόνο ΕΦ ή ΕΜ ή μέσα σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν τα ακόλουθα:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%)
ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

Δεν συνιστάται η ένεση σε ΕΦ γραμμή παροχής γλυκόζης 50 mg/ml (5%) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate ή άλλων διαλυμάτων για ΕΦ χρήση που δεν αναφέρονται εδώ, καθώς μπορεί να προκαλέσει καθίζηση από το διάλυμα.

Το διάλυμα είναι για μια χρήση μόνο και δεν θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο ή στην κατάψυξη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος προς χρήση, έχουν αποδειχθεί για χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, σε θερμοκρασία 25°C. Για το λόγο αυτό, οι 24 ώρες θα πρέπει να θεωρούνται ως η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της σπουδαιότητας του κινδύνου μικροβιολογικής λοίμωξης για ενέσιμα προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες. Αν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις αυτές, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 12 ώρες, στους 25°C.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Dynastat 40 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα παρεκοξίμητη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dynastat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dynastat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dynastat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dynastat και ποια είναι η χρήση του

Το Dynastat περιέχει την δραστική ουσία παρεκοξίμητη.

Το Dynastat χρησιμοποιείται για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία του πόνου σε ενήλικες μετά από μία χειρουργική επέμβαση. Προέρχεται από μια οικογένεια φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς COX-2 (αυτό είναι μια σύντμηση για τους *αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης-2*). Ο πόνος και το οίδημα μερικές φορές προκαλείται από ουσίες στο σώμα που αποκαλούνται *προσταγλανδίνες*. Το Dynastat δρα με τη μείωση της ποσότητας αυτών των προσταγλανδινών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat

Μη χρησιμοποιήσετε το Dynastat

- σε περίπτωση αλλεργίας στην παρεκοξίμητη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είχατε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση (ειδικότερα μία σοβαρή δερματική αντίδραση) σε οποιοδήποτε φάρμακο
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «σουλφοναμίδια» (π.χ. ορισμένα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για θεραπεία λοιμώξεων)
- αν έχετε την παρούσα στιγμή γαστρικό ή εντερικό έλκος ή αιμορραγία στο στομάχι ή το έντερο
- αν είχατε αλλεργική αντίδραση στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή σε άλλα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη) ή σε αναστολείς COX-2. Οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν συριγμό (βρογχόσπασμο), πολύ φραγμένη μύτη, κνησμώδες δέρμα, εξάνθημα ή πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων ή της γλώσσας, άλλες αλλεργικές αντιδράσεις ή ρινικό πολύποδα μετά τη λήψη αυτών των φαρμάκων
- αν είστε πάνω από 6 μηνών έγκυος
- αν θηλάζετε
- αν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- αν έχετε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκωτική κολίτιδα ή νόσο του Crohn)
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση καρδιάς ή εγχείρηση στις αρτηρίες σας (συμπεριλαμβανομένης οποιασδήποτε επέμβασης στη στεφανιαία αρτηρία)
- εάν έχετε διαγνωσμένη καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο π.χ. εάν είχατε υποστεί

καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), θρόμβους στα αιμοφόρα αγγεία, την καρδιά ή τον εγκέφαλο ή χειρουργική επέμβαση για τον καθαρισμό ή την παράκαμψη των θρομβώσεων

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα με την κυκλοφορία του αίματος (περιφερική αρτηριοπάθεια).

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει σε εσάς, δεν θα σας χορηγηθεί η ένεση. **Ειδοποιήστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μη χρησιμοποιείτε Dynastat αν την παρούσα στιγμή έχετε έλκος του στομάχου ή του εντέρου ή γαστρεντερική αιμορραγία

Μη χρησιμοποιείτε Dynastat εάν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dynastat:

- Εάν στο παρελθόν είχατε έλκος, αιμορραγία ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
- Εάν παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή άλλα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη)
- Εάν καπνίζετε ή πίνετε αλκοόλ
- Εάν έχετε διαβήτη
- Εάν έχετε στηθάγχη, θρόμβους στο αίμα, υψηλή αρτηριακή πίεση ή αυξημένη χοληστερόλη
- Εάν υποβάλλεστε σε αντι-αιμοπεταλιακές θεραπείες
- Εάν έχετε κατακράτηση υγρών (πρήξιμο)
- Εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο
- Εάν είστε αφυδατωμένος - αυτό μπορεί να συμβεί εάν είχατε διάρροια ή εάν κάνατε έμετο ή δεν μπορείτε να πιείτε υγρά
- Εάν έχετε λοίμωξη, γιατί το Dynastat μπορεί να κρύψει τον πυρετό (που αποτελεί σημάδι λοίμωξης)
- Εάν παίρνετε φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη/αντιπηκτικά τύπου βαρφαρίνης ή νέου τύπου από του στόματος αντιπηκτικά, π.χ. arixaban, dabigatran και rivaroxaban)
- Εάν παίρνετε φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη)
- Εάν παίρνετε μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (π.χ. σετραλίνη)

Το Dynastat μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή να επιδεινώσει την υπάρχουσα υψηλή αρτηριακή πίεση, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μία αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με καρδιακές παθήσεις. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dynastat.

Παιδιά και έφηβοι

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν πρέπει να δίνεται Dynastat.

Άλλα φάρμακα και Dynastat

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα φάρμακα μπορεί μερικές φορές να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ο γιατρός σας μπορεί να ελαττώσει τη δόση του Dynastat ή άλλων φαρμάκων ή μπορεί να χρειαστεί να πάρετε διαφορετικό φάρμακο. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) ή άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα
- Φλουκοναζόλη – χρησιμοποιείται σε λοιμώξεις από μύκητες
- Αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς Αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και διουρητικά – χρησιμοποιούνται για υψηλή αρτηριακή πίεση και καρδιακές παθήσεις

- Κυκλοσπορίνη ή Τακρόλιμους – χρησιμοποιούνται μετά από μεταμοσχεύσεις
- Βαρφαρίνη ή άλλα φάρμακα τύπου βαρφαρίνης - χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρομβώσεων, συμπεριλαμβανομένων νεότερων φαρμάκων όπως το apixaban, το dabigatran και το rivaroxaban
- Λίθιο – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- Ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις
- Αντιαρρυθμικά – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
- Φαινυτοΐνη ή Καρβαμαζεπίνη – χρησιμοποιούνται στην επιληψία
- Μεθοτρεξάτη – χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στον καρκίνο
- Διαζεπάμη – χρησιμοποιείται για καταστολή και για την αντιμετώπιση του άγχους
- Ομεπραζόλη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ελκών

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Εάν είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος**, πείτε το στο γιατρό σας. Το Dynastat δεν συνιστάται στους πρώτους 6 μήνες της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να πάρετε το Dynastat στους τελευταίους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης.
- **Εάν θηλάζετε**, δεν πρέπει να πάρετε το Dynastat, καθώς μια μικρή ποσότητα του Dynastat θα μεταφερθεί στο μητρικό γάλα σας.
- Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του Dynastat, μπορεί να σας δυσκολέψουν περισσότερο να μείνετε έγκυος. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν δυσκολεύεστε να μείνετε έγκυος.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν η ένεση σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα μέχρις ότου αισθανθείτε και πάλι καλύτερα.

Το Dynastat περιέχει

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 23 mg νατρίου σε κάθε δόση και συνεπώς θεωρείται πρακτικά πως δεν περιέχει νάτριο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dynastat

Το Dynastat θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό ή νοσοκόμο. Αυτοί θα διαλύσουν την σκόνη πριν να σας κάνουν την ένεση και θα σας χορηγήσουν το διάλυμα μέσα σε μια φλέβα ή έναν μυ. Η ένεση μπορεί να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε μια φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή (ένας λεπτός σωλήνας που τοποθετείται σε μια φλέβα) ή μπορεί να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα σε έναν μυ. Το Dynastat θα σας χορηγηθεί μόνο για μικρές περιόδους και μόνο για ανακούφιση του πόνου.

Η συνήθης δόση για να ξεκινήσετε είναι 40 mg.

Μπορεί να σας χορηγηθεί μια άλλη δόση -είτε 20 mg ή 40 mg- 6 έως 12 ώρες μετά την πρώτη δόση.

Δεν θα σας χορηγηθούν περισσότερα από 80 mg εντός 24 ωρών.

Σε ορισμένα άτομα πρέπει να χορηγηθούν μικρότερες δόσεις:

- Άτομα με ηπατικά προβλήματα
- Άτομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα
- Ασθενείς πάνω από 65 που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg
- Άτομα που παίρνουν φλουκοναζόλη.

Εάν το Dynastat χρησιμοποιείται με ισχυρά παυσίπονα (που καλούνται οπιοειδή αναλγητικά), όπως η μορφίνη, η δόση του Dynastat θα είναι η ίδια με αυτή που αναφέρεται παραπάνω.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Dynastat από την κανονική μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τις συνιστώμενες δόσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Διακόψτε τη λήψη του Dynastat και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν εμφανίσετε εξάνθημα ή πληγή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας (π.χ. δέρμα, στόμα, μάτια, πρόσωπο, χείλη ή γλώσσα) ή εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλα σημάδια αλλεργικής αντίδρασης όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη ή τη γλώσσα το οποίο μπορεί να προκαλέσει συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση – αυτό συμβαίνει **σπάνια**
- εάν έχετε φουσκάλες ή απολέπιση του δέρματος – αυτό συμβαίνει **σπάνια**
- η εμφάνιση των δερματικών αντιδράσεων μπορεί να γίνει οποιαδήποτε στιγμή, αλλά πιο συχνά συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η αναφερόμενη συχνότητα αυτών των περιστατικών φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη για την βαλντεκοξίμη, ένα φάρμακο που ανήκει στην ίδια κατηγορία με την παρεκοξίμη, συγκριτικά με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2
- εάν έχετε ίκτερο (το δέρμα ή το λευκό των ματιών σας φαίνεται κίτρινο)
- εάν έχετε οποιαδήποτε σημάδια αιμορραγίας στο στομάχι ή το έντερο, όπως κένωση με μαύρες κηλίδες ή κηλίδες αίματος στα κόπρανα ή έμετος με αίμα.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Ναυτία (τάση προς έμετο)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Μεταβολή στην αρτηριακή σας πίεση (υψηλή ή χαμηλή)
- Μπορεί να έχετε πόνο στη μέση
- Οι αστράγαλοι, τα πόδια και τα πέλματα μπορεί να πρηστούν (κατακράτηση υγρών)
- Μπορεί να αισθανθείτε μούδιασμα – το δέρμα σας μπορεί να χάσει την ευαισθησία του στον πόνο και την αφή
- Μπορεί να έχετε έμετο, πόνο στο στομάχι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα και ρέψιμο
- Εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- Μπορεί να αισθάνεστε αναστατωμένοι ή να δυσκολεύεστε να κοιμηθείτε
- Ζάλη
- Υπάρχει κίνδυνος αναιμίας – αλλαγές στα ερυθροκύτταρα μετά από εγχείρηση, που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και λαχάνιασμα
- Μπορεί να έχετε πόνο στο λαιμό ή δυσκολίες στην αναπνοή (λαχάνιασμα)
- Το δέρμα σας μπορεί να έχει φαγούρα
- Μπορεί να έχετε μικρότερες ποσότητες ούρων απ' ότι συνήθως
- Μετεξακτική φατνιακή οστεΐτιδα (φλεγμονή και πόνος μετά από εξαγωγή δοντιού)
- Αυξημένη εφίδρωση
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Καρδιακή προσβολή
- Υπάρχει κίνδυνος αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, π.χ. εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (παροδικά μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο)/«μίνι-εγκεφαλικού» ή στηθάγχης ή αποκλεισμών στα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο
- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονες

- Επιδείνωση της υπέρτασης
- Έλκη του πεπτικού συστήματος, χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Η καρδιά μπορεί να χτυπά βραδύτερα
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την όρθια στάση
- Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
- Μπορεί να εμφανίσετε μώλωπες εύκολα, λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων
- Τα χειρουργικά τραύματα μπορεί να μολυνθούν, μη φυσιολογικό έκκριμα από χειρουργικές πληγές
- Δυσχρωματισμός δέρματος ή μώλωπες
- Επιπλοκές στην επούλωση του δέρματος μετά από χειρουργικές επεμβάσεις
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος
- Πόνος ή αντίδραση στο σημείο της ένεσης
- Εξάνθημα ή εξάνθημα με αυξημένη φαγούρα
- Ανορεξία (απώλεια της όρεξης)
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Υψηλά επίπεδα ενζύμων του αίματος, σε εξετάσεις αίματος, που υποδηλώνουν βλάβη ή επιβάρυνση στην καρδιά, τον εγκέφαλο ή τον μυϊκό ιστό
- Ξηροστομία
- Μυϊκή αδυναμία
- Πόνος στο αυτί
- Μη φυσιολογικοί κοιλιακοί ήχοι

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Εξάνθημα ή πληγή σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας (π.χ. δέρμα, στόμα, μάτια, πρόσωπο, χείλη ή γλώσσα) ή οποιαδήποτε άλλα σημάδια αλλεργικών αντιδράσεων, όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση (πιθανώς θανατηφόρα)
- Πρήξιμο, σχηματισμός φλυκταινών ή απολέπιση του δέρματος
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος)
- Φλεγμονή του οισοφάγου
- Φλεγμονή του παγκρέατος (μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στομάχι)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Κατάρρευση λόγω σοβαρά χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ταχυκαρδία ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Δυσκολία στην αναπνοή

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dynastat

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση.

Συνιστάται το Dynastat να χρησιμοποιηθεί όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά την ανάμιξη με το διαλύτη, ωστόσο μπορεί να φυλαχθεί αν οι οδηγίες στο τέλος του φύλλου οδηγιών ακολουθηθούν αυστηρά.

Το ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να είναι ένα διαυγές άχρωμο υγρό. **Εάν υπάρχουν σωματίδια** στο ενέσιμο διάλυμα ή εάν είτε η σκόνη ή το διάλυμα παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος, το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dynastat

- Η δραστική ουσία είναι η παρεκοξίμη (ως παρεκοξίμη νατριούχος). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg παρεκοξίμης ως 42,36 mg παρεκοξίμης νατριούχου. Όταν ανασυσταθεί με 2 ml διαλύτη παρέχει 20 mg/ml παρεκοξίμης. Όταν ανασυσταθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Dynastat περιέχει περίπου 0,44 mEq νάτριο ανά φιαλίδιο.

- Τα άλλα συστατικά είναι:

Κόνις

Όξινο φωσφορικό δινάτριο

Φωσφορικό οξύ και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Διαλύτης

Χλωριούχο νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Dynastat και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dynastat είναι διαθέσιμο ως λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Η σκόνη περιέχεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια (5 ml) με πώμα εισχώρησης, σφραγισμένο με μοβ, αποσπώμενο πώμα πάνω στο αλουμινένιο επισφράγισμα.

Ο διαλύτης περιέχεται σε άχρωμες φύσιγγες από ουδέτερο γυαλί (2 ml).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο

Παρασκευαστής: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, 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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ: +30 210 67 85 800

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
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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge
Pfizer Norge 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
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel:+351 21 423 5500

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας

Δοσολογία. Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg χορηγούμενη ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδομυϊκά (ΕΜ), ακολουθούμενη κάθε 6 έως 12 ώρες από 20 mg ή 40 mg όπως απαιτείται, χωρίς όμως να υπερβαίνει τα 80 mg/ημέρα. Η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) θα πρέπει να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή. Η ΕΜ ένεση θα πρέπει να χορηγείται αργά και βαθιά μέσα στον μυ.

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία με Dynastat πέρα των τριών ημερών.

Καθώς ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ειδικών αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) μπορεί να αυξηθεί με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η βραχύτερη δυνατή διάρκεια και η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση.

Περιπτώσεις σοβαρής υπότασης έχουν αναφερθεί αμέσως μετά τη χορήγηση της παρεκοξίμπης από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά της παρεκοξίμπης. Μερικές από αυτές τις περιπτώσεις παρατηρήθηκαν χωρίς άλλα σημάδια αναφυλαξίας. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αντιμετώπιση σοβαρής υπότασης.

Η χορήγηση γίνεται με ενδομυϊκή (ΕΜ) ή ενδοφλέβια (ΕΦ) ένεση. Η ΕΜ ένεση χορηγείται βραδέως και βαθιά μέσα στον μυ και η ΕΦ ένεση εφόδου (bolus) μπορεί να χορηγείται ταχέως και απευθείας σε φλέβα ή σε προϋπάρχουσα ΕΦ γραμμή.

Χορήγηση εκτός από ΕΦ ή ΕΜ

Άλλες οδοί χορήγησης, εκτός από ΕΦ ή ΕΜ (π.χ. ενδοαρθρική, ενδορραχιαία) δεν έχουν μελετηθεί και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Διαλύτες για ανασύσταση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει ανασυσταθεί μόνον με ένα από τα ακόλουθα:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%), ή
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Τα ακόλουθα διαλύματα **δεν μπορούν** να χρησιμοποιηθούν στην ανασύσταση:

- Η χρήση ενέσιμου διαλύματος Ringer-Lactate ή γλυκόζης 50 mg/ml (5%) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate για την ανασύσταση θα προκαλέσει την καθίζηση της παρεκοξίμπης και επομένως **δεν** συνιστάται.
- Η χρήση Στείρου Ύδατος για Ενέσιμα για την ανασύσταση δεν συνιστάται διότι το διάλυμα που προκύπτει **δεν** είναι ισότονο.

Διαδικασία ανασύστασης

Χρησιμοποιείστε άσηπτη τεχνική για να διαλυτοποιήσετε τη λυοφιλοποιημένη παρεκοξίμπη (ως παρεκοξίμπη νατριούχος).

Φιαλίδιο των 40 mg: Απομακρύνετε το μοβ, αποσπώμενο πώμα για να αποκαλύψετε το κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου της παρεκοξίμπης 40 mg. Τραβήξτε με μια στείρα βελόνα και σύριγγα, 2 ml από έναν αποδεκτό διαλύτη και εισάγεται τη βελόνα μέσα στο κεντρικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης μεταφέροντας το διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο των 40 mg.

Διαλύστε πλήρως την κόνιν χρησιμοποιώντας μια απαλή, περιστροφική κίνηση και ελέγξτε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν παρουσιάζει αλλοίωση του χρώματος ή είναι θολό ή αν παρατηρούνται σωματίδια.

Πρέπει να αναρροφηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου για μια άπαξ χορήγηση. Εάν

απαιτείται δόση μικρότερη των 40 mg, κάθε υπόλειμμα φαρμάκου πρέπει να απορρίπτεται.

Συμβατότητα ΕΦ γραμμής

Μπορεί να παρατηρηθεί καθίζηση όταν το διάλυμα του Dynastat αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συνεπώς το Dynastat δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα, τόσο κατά την ανασύσταση, όσο και κατά την ένεση. Στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται η ίδια ΕΦ γραμμή για την έγχυση άλλου φαρμάκου, αυτή θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς πριν και μετά την ένεση του Dynastat με ένα διάλυμα γνωστής συμβατότητας.

Μετά την ανασύσταση με αποδεκτούς διαλύτες, η ένεση του Dynastat μπορεί να γίνει μόνο ΕΦ ή ΕΜ ή μέσα σε ΕΦ γραμμές που παρέχουν τα ακόλουθα:

- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- διάλυμα για έγχυση γλυκόζης 50 mg/ml (5%),
- ενέσιμο/προς έγχυση διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζης 50 mg/ml (5%) ή
- ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate.

Δεν συνιστάται η ένεση σε ΕΦ γραμμή παροχής γλυκόζης 50 mg/ml (5%) σε ενέσιμο διάλυμα Ringer-Lactate ή άλλων διαλυμάτων για ΕΦ χρήση που δεν αναφέρονται εδώ, καθώς μπορεί να προκαλέσει καθίζηση από το διάλυμα.

Το διάλυμα είναι για μια χρήση μόνο και δεν θα πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο ή στην κατάψυξη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος προς χρήση, έχουν αποδειχθεί για χρονικό διάστημα έως 24 ωρών, σε θερμοκρασία 25°C. Για το λόγο αυτό, οι 24 ώρες θα πρέπει να θεωρούνται ως η μέγιστη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος προϊόντος. Ωστόσο, λόγω της σπουδαιότητας του κινδύνου μικροβιολογικής λοίμωξης για ενέσιμα προϊόντα, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες. Αν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις αυτές, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 12 ώρες, στους 25°C.