

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba (u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija). Nakon rekonstitucije, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Svaka 2 ml rekonstituiranog praška sadrže 40 mg parekoksiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi.

Kad se rekonstituira u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), Dynastat sadrži približno 0,44 mmola natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za kratkotrajno liječenje poslijeoperacijske boli u odraslih.

Odluka da se propiše selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2) mora se temeljiti na procjeni ukupnog rizika u pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 40 mg primijenjena intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.), nakon koje slijedi 20 mg ili 40 mg svakih 6 do 12 sati, ovisno o potrebi, s time da se ne smije prekoračiti 80 mg/dan.

Budući da se kardiovaskularni rizik specifičnih inhibitora COX-2 može povećavati s dozom i trajanjem izloženosti, mora ih se primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dnevnoj dozi u što kraćem trajanju. Kliničko je iskustvo s liječenjem Dynastatom duljim od tri dana ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena opioidnih analgetika

Opioidni analgetici mogu se primjenjivati istodobno s parekoksibom, doziranje kao što je opisano u prethodnom odlomku. U svim kliničkim ispitivanjima parekoksib se primjenjivao u uvijek istom vremenskom razmaku, dok su se opioidi primjenjivali po potrebi.

Stariji

U starijih bolesnika (≥ 65 godina) općenito nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u starijih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg, liječenje se mora započeti polovicom uobičajeno preporučene doze Dynastata i sniziti maksimalnu dnevnu dozu na 40 mg (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≥ 10) pa je stoga njegova primjena u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Općenito

nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-6). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9), Dynastat se mora uvesti s oprezom i u dozi koja je upola manja od uobičajno preporučene, a maksimalna se dnevna doza mora sniziti na 40 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili u bolesnika koji mogu biti skloni zadržavanju tekućine, primjena parekoksiba mora se započeti u najnižoj preporučenoj dozi (20 mg), a funkcija bubrega bolesnika mora se pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na temelju farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 80 ml/min).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost parekoksiba u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se parekoksib ne preporučuje u ovih bolesnika.

Način primjene

Može se dati brzom i.v. bolus injekcijom izravno u venu ili u postavljenu i.v. liniju. Intramuskularnu injekciju mora se dati sporo i duboko u mišić. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Kad se Dynastat kombinira u otopini s drugim lijekovima može doći do taloženja lijeka pa se stoga Dynastat ne smije miješati s drugim lijekovima ni tijekom rekonstitucije ni tijekom injiciranja. U onih bolesnika u kojih se koristi ista i.v. linija za injiciranje drugog lijeka, linija se prije i nakon injiciranja Dynastata mora primjereno isprati otopinom za koju se zna da je kompatibilna.

Nakon rekonstitucije s prihvatljivim otopalima, Dynastat se smije injicirati **samo** i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kroz koje se primjenjuju sljedeće otopine:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Ne preporučuje se primjenjivati u i.v. liniju kojom se primjenjuje glukoza 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju, ili druge i.v. otopine koje nisu gore navedene, jer to može dovesti do precipitacije lijeka iz otopine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodne ozbiljne alergijske reakcije na lijek bilo kojeg tipa, osobito kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome*, DRESS sindrom), toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem ili bolesnici s poznatom preosjetljivošću na sulfonamide (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno (GI) krvarenje.

Bolesnici koji su imali bronhospazam, akutni rinitis, nosne polipe, angioneurotski edem, urtikariju ili druge reakcije alergijskog tipa nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući i inhibitore COX-2.

Treće tromjesečje trudnoće i dojenje (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Teško oštećenje funkcije jetre (serumski albumin <25 g/l ili Child-Pugh rezultat ≥10).

Upalna bolest crijeva.

Kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV).

Liječenje poslijeoperacijske boli nakon operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice (engl. *coronary artery bypass graft, CABG*) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Ustanovljena ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dynastat je ispitan kod stomatoloških, ortopedskih i ginekoloških operacija (prvenstveno histerektomije) te operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice. Ograničeno je iskustvo s primjenom kod drugih vrsta operacija, na primjer gastrointestinalnih ili uroloških operacija (vidjeti dio 5.1).

Nisu ispitani drugi načini primjene osim i.v. ili i.m. (npr. intraartikularni, intratekalni) pa se ne smiju koristiti.

Zbog povećane mogućnosti nuspojava kod viših doza parekoksiba, drugih inhibitora COX-2 i nesteroidnih protuupalnih lijekova, bolesnike koji se liječe parekoksibom mora se pregledati nakon povišenja doze i u slučaju da nije došlo do povećanja djelotvornosti, moraju se razmotriti druge terapijske opcije (vidjeti dio 4.2). Kliničko je iskustvo u liječenju Dynastatom duljem od tri dana ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Ako se tijekom liječenja bolesniku pogorša funkcija bilo kojeg organskog sustava, kako je opisano u nastavku, moraju se primijeniti odgovarajuće mjere i razmotriti prekid terapije parekoksibom.

Kardiovaskularni učinci

Inhibitori COX-2 povezani su s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i trombotičkih štetnih događaja kad se uzimaju dulje vrijeme. Točna veličina rizika povezanog s jednokratnom dozom nije ustanovljena, kao niti točno trajanje terapije povezane s povećanim rizikom.

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za kardiovaskularni događaj (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem) smiju se liječiti parekoksibom tek nakon pažljivog razmatranja (vidjeti dio 5.1).

Ako postoji klinički dokaz pogoršanja stanja specifičnih kliničkih simptoma u tih bolesnika, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere i razmotriti prekid terapije parekoksibom. Dynastat nije ispitan u drugim postupcima kardiovaskularne revaskularizacije osim kod ugradnje aortokoronarne prenosnice. Ispitivanja primjene kod drugih vrsta operacija osim postupaka ugradnje aortokoronarne prenosnice uključila su samo bolesnike s fizikalnim statusom klase I-III prema Američkom anesteziološkom društvu (engl. *American Society of Anaesthesiology, ASA*).

Acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi

Inhibitori COX-2 ne mogu zamijeniti acetilsalicilatnu kiselinu kod profilakse kardiovaskularnih tromboembolijskih bolesti zato što nemaju antitrombocitne učinke. Stoga se ne smije prekinuti primjena antitrombocitne terapije (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se Dynastat primjenjuje istodobno s varfarinom i drugim oralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.5). Mora se izbjegavati istodobna primjena parekoksiba s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima osim acetilsalicilatne kiseline.

Dynastat može prikriti vrućicu i druge znakove upale (vidjeti dio 5.1). U izoliranim slučajevima i u nekliničkim ispitivanjima Dynastata opisano je pogoršanje infekcije mekih tkiva povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 5.3). U kirurških bolesnika koji primaju Dynastat mora se oprezno nadzirati kirurški rez zbog znakova infekcije.

Gastrointestinalni učinci

U bolesnika liječenih parekoksibom nastale su komplikacije u gornjem dijelu gastrointestinalnog (GI) sustava (perforacije, ulkusi ili krvarenja), od kojih su neke imale i smrtni ishod. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika koji su izloženi najvećem riziku od razvoja gastrointestinalnih komplikacija nesteroidnim protuupalnim lijekovima: starijih bolesnika, bolesnika koji su u povijesti bolesti imali gastrointestinalnu bolest kao što je ulkus ili GI krvarenje ili bolesnika koji istodobno uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu. Skupina nesteroidnih protuupalnih lijekova također je povezana s povećanim GI komplikacijama kada se lijekovi iz ove skupine primjenjuju istodobno s glukokortikoidima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, drugim antitrombocitnim lijekovima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili u bolesnika koji konzumiraju alkohol. Taj se rizik od gastrointestinalnih nuspojava (gastrointestinalni ulkusi ili druge gastrointestinalne komplikacije) dodatno povećava kad se parekoksib uzima istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (čak i pri niskim dozama).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis i Stevens-Johnsonov sindrom (od kojih su neki imali smrtni ishod) u bolesnika koji su primali parekoksib zabilježene su tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet. Uz to su tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni smrtni slučajevi zbog toksične epidermalne nekrolize u bolesnika koji su primali valdekoksib (djelatni metabolit parekoksiba) i ne mogu se isključiti za parekoksib (vidjeti dio 4.8). Na temelju drugih ozbiljnih kožnih reakcija prijavljenih kod izloženosti celekoksibu i valdekoksibu, kod izloženosti parekoksibu može se pojaviti DRESS sindrom. Čini se da je rizik od ovakvih reakcija u bolesnika najveći na početku terapije; reakcija se u većini slučajeva javlja u prvom mjesecu liječenja.

Liječnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere kako bi nadzirali sve ozbiljne kožne reakcije na terapiju, npr. dodatne posjete bolesnika. Bolesnike se mora savjetovati da svom liječniku odmah prijave pojavu bilo kakve iznenadne kožne promjene.

Primjena parekoksiba mora se prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezija sluznica ili drugih znakova preosjetljivosti. Poznato je da uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore COX-2 i druge lijekove, nastaju ozbiljne kožne reakcije. Međutim, zabilježena stopa ozbiljnih kožnih događaja čini se većom kod primjene valdekoksiba (djelatnog metabolita parekoksiba) nego drugih selektivnih inhibitora COX-2. Bolesnici koji u povijesti bolesti imaju alergiju na sulfonamide mogu biti u većem riziku od kožnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji u povijesti bolesti nemaju alergiju na sulfonamide također mogu biti u riziku od ozbiljnih kožnih reakcija.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti (anafilaksija i angioedem) na valdekoksib i parekoksib zabilježene su tijekom praćenja tih lijekova nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.8). Neke od tih reakcija nastale su u bolesnika koji su u povijesti bolesti imali alergijski tip reakcije na sulfonamide (vidjeti dio 4.3). Parekoksib se mora prekinuti kod prvog znaka preosjetljivosti.

Zabilježeni su slučajevi teške hipotenzije kratko nakon primjene parekoksiba tijekom praćenja parekoksiba nakon stavljanja u promet. Neki od tih slučajeva nastali su bez drugih znakova anafilaksije. Liječnik mora biti spreman na liječenje teške hipotenzije.

Zadržavanje tekućine, edem, bubrežni učinci

Kao i kod drugih lijekova za koje se zna da inhibiraju sintezu prostaglandina, u nekih bolesnika koji uzimaju parekoksib opaženo je zadržavanje tekućine i edemi. Stoga se parekoksib mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompromitiranom srčanom funkcijom, postojećim edemima ili drugim stanjima zbog kojih su skloni zadržavanju tekućine ili koja mogu biti pogoršana zbog zadržavanja tekućine, uključujući i bolesnike koji uzimaju diuretike ili imaju rizik od hipovolemije iz drugih razloga. Ako postoji klinički dokaz pogoršanja stanja tih bolesnika, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere uključujući i prekid primjene parekoksiba.

Tijekom praćenja bolesnika koji su primali parekoksib nakon njegova stavljanja u promet zabilježeno je akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Budući da inhibicija sinteze prostaglandina može rezultirati pogoršanjem funkcije bubrega i zadržavanjem tekućine, potreban je oprez kad se Dynastat primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2) ili hipotenzijom ili u bolesnika s ugroženom srčanom ili jetrenom funkcijom ili drugim stanjima zbog kojih su skloni zadržavanju tekućine.

Potreban je oprez kad se započinje liječenje Dynastatom u dehidriranih bolesnika. U tom se slučaju savjetuje prvo rehidrirati bolesnike, a potom započeti terapiju Dynastatom.

Hipertenzija

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, parekoksib može dovesti do nastanka hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije, a oboje može pridonijeti povećanju incidencije kardiovaskularnih događaja. Parekoksib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipertenzijom. Krvni se tlak mora pažljivo nadzirati tijekom početka terapije parekoksibom, kao i tijekom cijelog trajanja terapije. Ako se krvni tlak značajno povisi, potrebno je razmotriti druge načine liječenja.

Oštećenje funkcije jetre

Dynastat se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9) (vidjeti dio 4.2).

Primjena s oralnim antikoagulansima

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova s oralnim antikoagulansima povećava rizik od krvarenja. Oralni antikoagulansi uključuju lijekove tipa varfarina/kumarina i nove oralne antikoagulanse (npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban) (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Dynastat sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

U bolesnika koji primaju varfarin ili druge antikoagulanse mora se nadzirati antikoagulantna terapija, osobito tijekom prvih nekoliko dana terapije Dynastatom, budući da ti bolesnici imaju povećan rizik od komplikacija s krvarenjem. Stoga se u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse mora pažljivo nadzirati protrombinsko vrijeme (INR), osobito tijekom prvih nekoliko dana terapije parekoksibom ili nakon promjene doze parekoksiba (vidjeti dio 4.4).

Dynastat nije imao učinka na inhibiciju agregacije trombocita posredovanu acetilsalicilatnom kiselinom ili na vrijeme krvarenja. Klinička ispitivanja pokazuju da se Dynastat može primijeniti s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline (≤ 325 mg). U prikazanim se ispitivanjima pokazalo, kao i za druge nesteroidne protuupalne lijekove, da je rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili drugih gastrointestinalnih komplikacija povećan kod istodobne primjene niske doze acetilsalicilatne kiseline u usporedbi s primjenom samo parekoksiba (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena parekoksiba i heparina nije utjecala na farmakodinamiku heparina (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) u usporedbi sa samo heparinom.

Inhibicija prostaglandina nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući COX-2 inhibitore, može umanjiti učinke inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), antagonistu angiotenzina II, beta-blokatora i diuretika. Tu interakciju potrebno je uzeti u obzir u bolesnika koji primaju parekoksib istodobno s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina II, beta-blokatorima i diureticima.

U bolesnika koji su starije dobi, imaju depleciju volumena (uključujući one na terapiji diureticima) ili kompromitiranu funkciju bubrega, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore COX-2 s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili

antagonistima angiotenzina-II, može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega. Ti su učinci obično reverzibilni.

Stoga, potreban je oprez prilikom istodobne primjene ovih lijekova. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani, a na početku i periodički nakon početka istodobnog liječenja potrebno je procijeniti potrebu nadzora funkcije bubrega.

Spomenuto je da istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ciklosporina ili takrolimusa povećava nefrotoksične učinke ciklosporina i takrolimusa zbog učinka nesteroidnih protuupalnih lijekova na bubrežne prostaglandine. Funkcija bubrega mora se nadzirati kad se parekoksib primjenjuje istodobno s nekim od ovih lijekova.

Dynastat se može istodobno primjenjivati s opioidnim analgeticima. U kliničkim je ispitivanjima dnevna potreba za opioidima koji se uzimaju po potrebi bila značajno snižena kad se istodobno primjenjivao parekoksib.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku parekoksiba (ili njegovog djelatnog metabolita valdekoksiba)

Parekoksib se brzo hidrolizira do djelatnog metabolita valdekoksiba. U ljudi, ispitivanja su pokazala da je metabolizam valdekoksiba pretežno posredovan izoenzimima CYP3A4 i 2C9.

Izloženost valdekoksibu u plazmi (AUC i C_{max}) bila je povećana (62 % odnosno 19 %) kad se primjenjivao istodobno s flukonazolom (pretežno inhibitorom CYP2C9), što pokazuje da se doza parekoksiba mora sniziti u onih bolesnika koji primaju terapiju flukonazolom.

Izloženost valdekoksibu u plazmi (AUC i C_{max}) bila je povećana (38 % odnosno 24 %) kad se istodobno primjenjivao ketokonazol (inhibitor CYP3A4), međutim, prilagodba doziranja općenito ne bi trebala biti neophodna u bolesnika koji primaju ketokonazol.

Učinak indukcije enzima nije ispitan. Metabolizam valdekoksiba može biti pojačan kad se istodobno primjenjuju induktori enzima kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin ili deksametazon.

Učinak parekoksiba (ili njegovog djelatnog metabolita valdekoksiba) na farmakokinetiku drugih lijekova

Liječenje valdekoksibom (40 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana) izazvalo je trostruko povećanje koncentracije dekstrometorfana (supstrata CYP2D6) u plazmi. Stoga je potreban oprez kad se istodobno primjenjuju Dynastat i lijekovi koje pretežno metabolizira CYP2D6 i koji imaju uske terapijske granice (npr. flekainid, propafenon, metoprolol).

Izloženost omeprazolu (supstratu CYP 2C19) u plazmi kad se primjenjivao u dozi od 40 mg jedanput dnevno bila je povećana za 46 % nakon primjene valdekoksiba u dozi od 40 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana, dok je izloženost valdekoksibu u plazmi ostala nepromijenjena. Ovi rezultati pokazuju da, iako se valdekoksib ne metabolizira putem CYP2C19, on može inhibirati taj izoenzim. Stoga se primjeni Dynastata s lijekovima za koje se zna da su supstrati CYP2C19 (npr. feniton, diazepam ili imipramin) mora pristupiti s oprezom.

U dva farmakokinetička ispitivanja interakcija u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali stabilnu, tjednu dozu metotreksata (5-20 mg/tjedno, u obliku jedne peroralne ili intramuskularne doze), peroralno primijenjen valdekoksib (10 mg dvaput dnevno ili 40 mg dvaput dnevno) imao je mali ili nikakav učinak na koncentracije metotreksata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Međutim, preporučuje se oprez kada se metotreksat primjenjuje istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, jer primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati povećane razine metotreksata u plazmi. Mora se razmotriti odgovarajući nadzor toksičnosti povezane s metotreksatom kada se parekoksib i metotreksat primjenjuju istodobno.

Istodobna primjena valdekoksiba i litija izazvala je značajno smanjenje serumskog klirensa (25 %) i bubrežnog klirensa (30 %) litija uz 34 % veću serumsku izloženost u odnosu na primjenu samo litija.

Serumske koncentracije litija treba pažljivo pratiti kad se započinje ili mijenja terapija parekoksibom u bolesnika koji primaju litij.

Istodobna primjena valdekoksiba s glibenklamidom (supstrat CYP3A4) nije utjecala ni na farmakokinetiku (izloženost), niti na farmakodinamiku (razine glukoze i inzulina u krvi) glibenklamida.

Anestetici koji se injiciraju

Istodobna primjena i.v. parekoksiba u dozi od 40 mg s propofolom (supstratom CYP2C9) ili midazolamom (supstratom CYP3A4) nije utjecala ni na farmakokinetiku (metabolizam i izloženost) ni na farmakodinamiku (EEG učinke, psihomotorne testove i buđenje iz sedacije) i.v. propofola i i.v. midazolama. Osim toga, istodobna primjena valdekoksiba nije imala klinički značajan utjecaj na metabolizam oralno primijenjenog midazolama posredovan CYP3A4 u jetri ili crijevima. Primjena i.v. parekoksiba u dozi od 40 mg nije imala značajnog učinka na farmakokinetiku ni i.v. fentanila ni i.v. alfentanila (supstrati CYP3A4).

Inhalacijski anestetici

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. U kirurškim ispitivanjima u kojima se parekoksib primjenjivao prije operacije nije zamijećen nikakav dokaz farmakodinamičke interakcije u bolesnika koji su primali parekoksib i inhalacijske anestetike dušikov oksid i izofluran (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za parekoksib se sumnja da uzrokuje ozbiljne urođene defekte kad se primjenjuje tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće, zato što kao i drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju prostaglandin, može prouzročiti preuranjeno zatvaranje *ductus arteriosusa* ili inerciju uterusa (vidjeti dijelove 4.3, 5.1 i 5.3).

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće može uzrokovati fetalni poremećaj funkcije bubrega koji može dovesti do smanjenja plodne vode ili oligohidramnija u teškim slučajevima. Takvi učinci se mogu pojaviti neposredno nakon početka liječenja i obično su reverzibilni nakon prekida liječenja. Trudnicama koje uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove treba pomno pratiti volumen plodne vode.

Dynastat je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema odgovarajućih podataka o primjeni parekoksiba u trudnica ili tijekom porođaja. Međutim, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi negativno utjecati na trudnoću. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena inhibitora sinteze prostaglandina, uključujući i parekoksib rezultira u povećanom preimplantacijskom i postimplantacijskom gubitku i letalitetu embrija i fetusa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3). Dynastat se ne smije primjenjivati u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, osim kad za time postoji jasna potreba.

Dojenje

Primjena jedne doze parekoksiba u dojilja nakon carskog reza rezultirala je prijenosom relativno male količine parekoksiba i njegovog aktivnog metabolita valdekoksiba u majčino mlijeko, što je rezultiralo malom relativnom dozom za dojenče (otprilike 1 % doze u majki ponderirane prema težini). Dynastat se ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Primjena Dynastata, kao i bilo kojeg drugog lijeka za koji se zna da inhibira ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, ne preporučuje se u žena koje pokušavaju začeti (vidjeti dijelove 4.3, 5.1 i 5.3).

Na temelju mehanizma djelovanja, primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može odgoditi ili spriječiti rupturu folikula jajnika što se povezuje s reverzibilnom neplodnosti u nekih žena. U žena

koje imaju problema sa začecem ili koje se podvrgavaju testiranju neplodnosti treba razmotriti prekid liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući i Dynastat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji razviju omaglicu, vrtoglavicu ili somnolenciju nakon primanja Dynastata moraju se suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava Dynastata je mučnina. Najozbiljnije reakcije se javljaju manje često ili rijetko, a uključuju kardiovaskularne događaje kao što su infarkt miokarda i teška hipotenzija, kao i reakcije preosjetljivosti poput anafilaksije, angioedema i teških kožnih reakcija. Nakon operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice, bolesnici kojima se primjenjuje Dynastat imaju povećan rizik od nuspojave kao što su: kardiovaskularni/tromboembolijski događaji (uključujući infarkt miokarda, moždani udar/TIA, plućna embolija i duboka venska tromboza; vidjeti dijelove 4.3 i 5.1), duboke kirurške infekcije i komplikacije s cijeljenjem sternalne rane.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika koji su primali parekoksib (N=5402) u 28 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su kao “nepoznata učestalost” zato što se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene prema MedDRA terminologiji i prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost nuspojave				
<i>Vrlo često</i> (≥1/10)	<i>Često</i> (≥1/100 i <1/10)	<i>Manje često</i> (≥1/1000 i <1/100)	<i>Rijetko</i> (≥1/10 000 i <1/1000)	<i>Nepoznato</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>				
	faringitis, alveolarni osteitis	abnormalna serozna drenaža sternalne rane, infekcija rane		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				
	postoperativna anemija	trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
			anafilaktoidna reakcija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	hipokalemija	hiperglikemija, anoreksija		
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>				
	agitacija, nesanicna			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
	hipoestezija, omaglica	cerebrovaskularni poremećaj		
<i>Poremećaj uha i labirinta</i>				
		bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>				
		infarkt miokarda, bradikardija		cirkulatorni kolaps, kongestivno zatajenje srca, tahikardija

Učestalost nuspojava				
<i>Vrlo često</i> (≥1/10)	<i>Često</i> (≥1/100 i <1/10)	<i>Manje često</i> (≥1/1000 i <1/100)	<i>Rijetko</i> (≥1/10 000 i <1/1000)	<i>Nepoznato</i>
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
	hipertenzija, hipotenzija	hipertenzija (pogoršana), ortostatska hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>				
	respiratorna insuficijencija	plućna embolija		dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina	bolovi u abdomenu, povraćanje, konstipacija, dispepsija, flatulencija	gastroduodenalni ulkus, gastroezofagealna refluksna bolest, suha usta, neuobičajeni gastrointestinalni zvukovi	pankreatitis, ezofagitis, edem usta (perioralno oticanje)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	svrbež, hiperhidroza	ekhimoza, osip, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
	bolovi u leđima	artralgija		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
	oligurija		akutno zatajenje bubrega	zatajenje bubrega
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	periferni edem	astenija, bol na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije		reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju i angioedem
<i>Pretrage</i>				
	povišen kreatinin u krvi	povišen CPK u krvi, povišen LDH u krvi, povišen AST, povišen ALT, povišen BUN.		
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
		poslijeproceduralna komplikacija (koža)		

Opis odabranih nuspojava

U iskustvu nakon stavljanja u promet zabilježena je toksična epidermalna nekroliza povezana s primjenom valdekoksisiba, koja se ne može isključiti za parekoksisib (vidjeti dio 4.4). Osim toga, za Dynastat se ne mogu isključiti ni sljedeće rijetke, ozbiljne nuspojave zabilježene u vezi s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova: bronhospazam i hepatitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zabilježena predoziranja parekoksibom povezana su s nuspojavama koje su također bile opisane i uz preporučene doze parekoksiba.

U slučaju akutnog predoziranja bolesnike se mora liječiti simptomatski i potpornim mjerama. Ne postoje posebni protulijekovi. Parekoksib je prolijek valdekoksiba. Valdekoksib se ne uklanja hemodijalizom. Diureza ili alkalizacija mokraće možda neće biti korisne zbog velike sposobnosti vezanja valdekoksiba za proteine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuupalni i antireumatski lijekovi, koksibi, ATK oznaka: M01AH04

Parekoksib je predlijek valdekoksiba. Valdekoksib je selektivni inhibitor COX-2 unutar kliničkog raspona doza. Ciklooksigenaza je odgovorna za stvaranje prostaglandina. Utvrđena su dva izooblika, COX-1 i COX-2. COX-2 je izooblik enzima za koji se pokazalo da ga induciraju proupalni podražaji i smatra se da je prvenstveno zadužen za sintezu prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. COX-2 također je uključen u ovulaciju, implantaciju i zatvaranje *ductus arteriosusa*, regulaciju funkcije bubrega i funkcije središnjeg živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcija boli i kognitivne funkcije). Također može igrati ulogu u cijeljenju ulkusa. COX-2 identificiran je u tkivima oko želučanog ulkusa u čovjeka, ali njegova važnost za cijeljenje ulkusa još nije ustanovljena.

Razlika u antitrombotičnoj aktivnosti između nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji inhibiraju COX-1 i selektivnih inhibitora COX-2 može biti od kliničkog značaja u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih reakcija. Selektivni inhibitori COX-2 smanjuju stvaranje sistemskog (pa stoga moguće i endotelijalnog) prostaciklina bez utjecaja na trombocitni tromboksan. Klinički značaj ovih opažanja nije ustanovljen.

Parekoksib je primijenjen u nizu velikih i malih operativnih zahvata. Djelotvornost Dynastata ustanovljena je u ispitivanjima kod kirurške boli nakon stomatoloških, ginekoloških (histerektomija), ortopedskih (zamjena koljena i kuka) operacija i operacija ugradnje aortokoronarne prenosnice. Prvi zamjetni analgetski učinak nastupio je nakon 7-13 minuta, uz klinički značajnu analgeziju nakon 23-39 minuta i vršni učinak unutar 2 sata nakon primjene jednokratne doze Dynastata od 40 mg i.v. ili i.m. Veličina analgetskog učinka doze od 40 mg bila je usporediva s učinkom ketorolaka u dozi od 60 mg i.m. ili ketorolaka u dozi od 30 mg i.v. Nakon jednokratne doze, trajanje analgezije ovisilo je o dozi i modelu kliničke boli, a kretalo se u rasponu od 6 do više od 12 sati.

Primjena parekoksiba dulja od 3 dana

Većina ispitivanja osmišljena je za primjenu parekoksiba u trajanju do 3 dana. Objedinjeni su i analizirani podaci iz 3 placebo kontrolirana randomizirana ispitivanja u kojima su protokoli ispitivanja dozvoljavali liječenje parekoksibom u trajanju > 3 dana. U objedinjenoj analizi 676 bolesnika, 318 bolesnika primalo je placebo, dok je 358 bolesnika primalo parekoksib. Od ukupnog broja bolesnika liječenih parekoksibom, 317 bolesnika primalo je parekoksib do 4 dana, 32 bolesnika do 5 dana, dok je samo 8 bolesnika primalo parekoksib do 6 dana, a 1 bolesnik 7 ili više dana. Od ukupnog broja bolesnika liječenih placebo, 270 bolesnika primalo je placebo do 4 dana, 43 bolesnika do 5 dana, dok su samo 3 bolesnika primala placebo do 6 dana, a 2 bolesnika 7 ili više dana. Obje su skupine imale slične demografske karakteristike. Srednja vrijednost (SD) trajanja liječenja parekoksibom iznosila je 4,1 (0,4) dana, a 4,2 (0,5) dana za placebo, dok je raspon bio od 4 do 7 dana za parekoksib i od 4 do 9 dana za placebo. Pojava štetnih događaja u bolesnika koji su primali parekoksib od 4 do 7 dana (medijan trajanja iznosio je 4 dana) bila je rijetka nakon 3. dana liječenja i slična onoj zabilježenoj kod primjene placeba.

Učinak smanjenja potrebe za opioidima

U placebom kontroliranom ispitivanju primjene kod ortopedskih i općih kirurških zahvata (n =1050), bolesnici su primali Dynastat u početnoj parenteralnoj dozi od 40 mg i.v. nakon koje je slijedilo 20 mg dvaput dnevno tijekom najmanje 72 sata uz primanje standardne skrbi koja je uključivala dodavanje opioida po potrebi i pod kontrolom bolesnika. Smanjenje primjene opioida uz liječenje Dynastatom 2. i 3. dana iznosilo je 7,2 mg i 2,8 mg (37 % odnosno 28 %). Ovako smanjena primjena opioida bila je praćena značajnim smanjenjem distresnih simptoma zbog opioida koje su prijavili bolesnici. Pokazalo se da postoji dodatno ublažavanje boli u usporedbi sa samo opioidima. Dodatna ispitivanja primjene kod drugih vrsta operacija dovela su do sličnih opažanja. Nema podataka koji pokazuju da parekoksib, u usporedbi s placebom, ima ukupno manje štetnih događaja povezanih s njegovom primjenom kad se primjenjuje zajedno s opioidima.

Ispitivanja gastrointestinalnih učinaka

U kratkotrajnim ispitivanjima (7 dana) incidencija endoskopski opaženih gastroduodenalnih ulkusa ili erozija u zdravih mladih i starijih (≥ 65 godina) ispitanika kojima se primjenjivao Dynastat (5-21 %), iako viša nego uz placebo (5-12 %), bila je statistički značajno niža od incidencije opažene uz nesteroidne protuupalne lijekove (66-90 %).

Ispitivanja sigurnosti primjene nakon operacije ugradnje aortokoronarne premosnice

Uz rutinsko prijavljivanje štetnih događaja, u dva placebom kontrolirana ispitivanja sigurnosti primjene u kojima su bolesnici primali parekoksib tijekom najmanje 3 dana i potom su bili prebačeni na oralni valdekoksib tijekom ukupno 10-14 dana bile su ispitane unaprijed specificirane kategorije događaja, prema prosudbi neovisnog stručnog odbora. Svi su bolesnici primali standardnu analgeziju tijekom liječenja.

Prije randomizacije i tijekom cijelog trajanja ta dva kirurška ispitivanja primjene kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice bolesnici su primali nisku dozu acetilsalicilatne kiseline.

U prvom su 14-dnevnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju primjene kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice bolesnici bili liječeni i.v. parekoksibom 40 mg bid tijekom najmanje 3 dana, nakon čega je slijedilo liječenje valdekoksibom 40 mg bid (parekoksib/valdekoksib skupina) (n=311) ili placebo/placebom (n=151). Procjenjivano je devet unaprijed definiranih kategorija štetnih događaja (kardiovaskularni tromboembolijski događaji, perikarditis, novonastalo kongestivno zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, zatajenje/poremećaj funkcije bubrega, komplikacije ulkusa gornjeg gastrointestinalnog trakta, velika krvarenja izvan gastrointestinalnog sustava, infekcije, neinfektivne plućne komplikacije i smrt). Postojala je značajno veća incidencija ($p < 0,05$) kardiovaskularnih/tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, ishemijska, cerebrovaskularni incident, duboka venska tromboza i plućna embolija) u skupini liječenoj parekoksibom/valdekoksibom nego u skupini koja je primala placebo/placebo u razdoblju intravenskog doziranja (2,2 % odnosno 0,0 %) i tijekom cijelog razdoblja ispitivanja (4,8 % i 1,3 %). Komplikacije kirurške rane (većinom sternalne rane) bile su opažene u povećanoj stopi uz liječenje parekoksibom/valdekoksibom.

U drugom ispitivanju kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice procjenjivane su četiri unaprijed određene kategorije događaja (kardiovaskularni/tromboembolijski; poremećaj funkcije bubrega/zatajenje bubrega; ulkus/krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava; komplikacije kirurške rane). Bolesnici su bili randomizirani u roku od 24 sata nakon operacije ugradnje aortokoronarne premosnice u sljedeće skupine: parekoksib u početnoj dozi od 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. svakih 12 h tijekom najmanje 3 dana nakon čega je slijedio valdekoksib p.o. (20 mg svakih 12 h) (n=544) tijekom preostalog 10-dnevnog razdoblja liječenja; placebo i.v. nakon kojeg je slijedio valdekoksib p.o. (n=544); ili placebo i.v. nakon kojeg je slijedio placebo p.o. (n=548). Značajno ($p = 0,033$) veća incidencija događaja u kardiovaskularnoj/tromboembolijskoj kategoriji otkrivena je u skupini liječenoj parekoksibom/valdekoksibom (2,0 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/placebo (0,5 %). Liječenje placebo/valdekoksibom također je bilo povezano s većom incidencijom kardiovaskularnih tromboembolijskih događaja naspram liječenja placebo, ali razlika nije dosegla statističku značajnost. Tri od šest kardiovaskularnih tromboembolijskih događaja u skupini koja je primala placebo/valdekoksib nastalo je tijekom razdoblja primjene placeba; ovi bolesnici nisu dobili valdekoksib. Unaprijed definirani događaji koji su se dogodili najvišom

incidencijom u sve tri terapijske skupine uključivali su kategoriju komplikacija kirurške rane, uključujući duboke kirurške infekcije i poremećeno cijeljenje sternalne rane.

Nije bilo značajnih razlika između aktivnog liječenja i placeba niti u jednoj drugoj unaprijed definiranoj kategoriji događaja (poremećaj funkcije/zatajenje bubrega, komplikacije ulkusa u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta ili komplikacije kirurške rane).

Opća kirurgija

U velikom (N=1050) glavnom ispitivanju kod ortopedskih/općekirurških operacija, bolesnici su primili početnu dozu parekoksiba od 40 mg i.v., a potom 20 mg i.v. svakih 12 sati tijekom najmanje 3 dana nakon čega je slijedilo davanje valdekoksiba peroralno (20 mg svakih 12 sati) (n=525) tijekom preostalih 10 dana liječenja ili placeba i.v. pa potom placeba peroralno (n=525). U ovih bolesnika nakon operacije nije bilo značajnih razlika u ukupnom sigurnosnom profilu između liječenja parekoksibom/valdekoksibom i placeba, uključujući i četiri unaprijed definirane kategorije događaja opisane gore za drugo ispitivanje kod operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice.

Ispitivanja učinaka na trombocite

U nizu malih ispitivanja višekratne doze u zdravih mladih i starijih ispitanika, Dynastat u dozi od 20 mg ili 40 mg dvaput dnevno nije imao utjecaja na agregaciju trombocita ili krvarenje u usporedbi s placebom. U mladih ispitanika, Dynastat u dozi od 40 mg dvaput dnevno nije imao klinički značajnog učinka na inhibiciju funkcije trombocita posredovanu acetilsalicilatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon i.v. ili i.m. injekcije, parekoksib se izrazito brzo konvertira enzimatskom hidrolizom u jetri u valdekoksib, farmakološki djelatnu tvar.

Apsorpcija

Prema izmjerenoj površini ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena (AUC) i vršne koncentracije (C_{max}), izloženost valdekoksibu nakon jednokratnih doza Dynastata približno je linearna u rasponu kliničkih doza. AUC i C_{max} nakon primjene dvaput dnevno linearne su do doze od 50 mg i.v. i 20 mg i.m. Stanja dinamičke ravnoteže koncentracija valdekoksiba u plazmi bila su postignuta u roku od 4 dana uz doziranje dvaput dnevno.

Nakon jednokratne i.v. doze parekoksiba od 20 mg, C_{max} valdekoksiba postiže se u roku od približno 30 minuta, a u roku od približno 1 sata nakon i.m. primjene parekoksiba u dozi od 20 mg. Izloženost valdekoksibu bila je slična u pogledu AUC i C_{max} nakon i.v. i i.m. primjene. Izloženost parekoksibu bila je slična nakon i.v. i i.m. primjene u pogledu AUC. Prosječni C_{max} parekoksiba nakon i.m. doziranja bio je niži u usporedbi s onim nakon i.v. bolus doziranja, što se pripisuje sporijoj ekstravaskularnoj apsorpciji nakon i.m. primjene. Ta se sniženja nisu smatrala klinički važnima budući da je C_{max} valdekoksiba usporediv nakon i.m. i i.v. primjene parekoksiba.

Distribucija

Volumen distribucije valdekoksiba nakon i.v. primjene iznosi približno 55 litara. Vežanje za proteine plazme iznosi približno 98 % u rasponu koncentracije koji se postiže najvišom preporučenom dozom od 80 mg/dan. Valdekoksib se, za razliku od parekoksiba, opsežno raspodjeljuje u eritrocite.

Biotransformacija

Parekoksib se brzo i gotovo potpuno konvertira u valdekoksib i propionsku kiselinu *in vivo* uz poluvijek u plazmi od približno 22 minute. Valdekoksib se eliminira opsežnim metaboliziranjem u jetri pomoću brojnih metaboličkih puteva, uključujući izoenzime citokroma P450 (CYP) 3A4 i CYP2C9 i glukuronidaciju (oko 20 %) sulfonamidnog dijela. Hidroksilirani metabolit valdekoksiba (putem CYP-a) koji je pronađen u ljudskoj plazmi aktivan je kao inhibitor COX-2. On čini približno 10 % koncentracije valdekoksiba, no zbog niske koncentracije tog metabolita, ne očekuje se da će značajno pridonijeti kliničkom učinku parekoksiba nakon primjene u terapijskim dozama.

Eliminacija

Valdekoksib se eliminira putem jetrenog metabolizma, a manje od 5 % neizmijenjenog valdekoksiba otkrije se u mokraći. U mokraći se nije otkrilo neizmijenjenog parekoksiba, a u stolici se otkrio samo u tragovima. Oko 70 % doze izluči se u mokraći u obliku inaktivnih metabolita. Klirens plazme (CL_p) za valdekoksib iznosi oko 6 l/sat. Nakon i.v. ili i.m. doziranja parekoksiba, poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) valdekoksiba je oko 8 sati.

Stariji

U farmakokinetičkim i terapijskim ispitivanjima, Dynastat je primijenjen u 335 starijih bolesnika (u dobi od 65 do 96 godina). U zdravih starijih ispitanika, vidljivi oralni klirens valdekoksiba bio je smanjen, što je dovelo do približno 40 % veće izloženosti valdekoksibu u plazmi u usporedbi s onom u zdravih mladih ispitanika. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, izloženost valdekoksibu u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila je 16 % viša u starijih žena u usporedbi sa starijim muškarcima (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega kojima se intravenski dao Dynastat od 20 mg, parekoksib se brzo uklonio iz plazme. Budući da bubrežna eliminacija valdekoksiba nije važna za njegovu raspoloživost, nisu pronađene promjene u klirensu valdekoksiba čak ni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Umjereno oštećenje funkcije jetre nije dovelo do smanjenja brzine ili opsega konverzije parekoksiba u valdekoksib. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9), liječenje se mora započeti polovicom uobičajene preporučene doze Dynastata i maksimalnu dnevnu dozu treba sniziti na 40 mg, budući da su izloženosti valdekoksibu u tih bolesnika bile više nego udvostručene (130 %). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitani i stoga se primjena Dynastata u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza pri izloženosti parekoksibu koja je dvostruko veća od one maksimalne u ljudi. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa i štakora, sistemska izloženost valdekoksibu (djelatnom metabolitu parekoksiba) iznosila je približno 0,8 puta sistemske izloženosti u starijih ljudskih ispitanika pri maksimalnoj preporučenoj terapijskoj dozi od 80 mg dnevno. Više doze bile su povezane s pogoršanjem ili usporenim cijeljenjem kožnih infekcija, što je učinak vjerojatno povezan s inhibicijom COX-2.

U testovima reproduktivne toksičnosti, incidencija postimplantacijskih gubitaka, resorpcije i smanjene fetalne tjelesne težine nastupila je pri dozama koje nisu bile toksične za majke u ispitivanjima na kunićima. U štakora nisu pronađeni nikakvi učinci parekoksiba na plodnost mužjaka ili ženki.

Nisu procijenjeni učinci parekoksiba u kasnoj trudnoći niti u prenatalnom i postnatalnom razdoblju.

Parekoksib primijenjen intravenski ženkama štakora tijekom laktacije u obliku jednokratne doze pokazao je koncentracije parekoksiba, valdekoksiba i djelatnog metabolita valdekoksiba u mlijeku slične onima u plazmi majke.

Kancerogenost parekoksiba nije ispitana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat
fosfatna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Dynastat i opiodi ne smiju se primjenjivati zajedno u istoj štrcaljki.

Primjena otopine Ringerovog laktata za injekciju ili glukoze od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju za rekonstituciju izazvat će precipitaciju parekoksiba iz otopine pa se stoga **ne** preporučuje.

Primjena vode za injekcije se **ne** preporučuje, jer dobivena otopina nije izotonična.

Dynastat se ne smije ubrizgavati u i.v. liniju kojom se daje neki drugi lijek. i.v. linija mora se primjereno isprati prije i nakon injekcije Dynastata otopinom za koju se zna da je kompatibilna (vidjeti dio 6.6).

Injekcija u i.v. liniju kojom se daje glukoza od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju ili druge i.v. tekućine koje nisu navedene u dijelu 6.6 se ne preporučuje, jer to može uzrokovati precipitaciju iz otopine.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti nerekonstituiranog lijeka je 3 godine.

Pokazalo se da je rekonstituirana otopina, koja se ne smije čuvati u hladnjaku niti zamrzavati, kemijski i fizikalno stabilna do 24 sata na temperaturi od 25°C. Stoga se 24 sata mora smatrati maksimalnim rokom valjanosti rekonstituiranog lijeka. Međutim, zbog važnosti rizika od mikrobiološke infekcije kod lijekova koji se injiciraju, rekonstituirana otopina mora se primijeniti odmah, osim ako se rekonstitucija nije provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako ti uvjeti nisu zadovoljeni, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka do primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije rekonstitucije.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od bezbojnog stakla tipa I (5 ml) s čepom od butilne gume, zatvorene ljubičastim polipropilenskim “flip-off” zatvaračem preko aluminijskog prstena.

Dynastat je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dynastat se prije primjene mora rekonstituirati. Dynastat ne sadrži konzervanse. Za pripremu je potrebno koristiti aseptičnu tehniku.

Otapala za rekonstituciju

Prihvatljiva otapala za rekonstituciju Dynastata su:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju

Postupak rekonstitucije

Da biste rekonstituirali liofilizirani parekoksib (u obliku parekoksiba), primijenite aseptičku tehniku. Uklonite ljubičasti “flip-off“ zatvarač kako biste izložili središnji dio gumenog čepa na bočici s 40 mg parekoksiba. Izvucite sterilnom iglom i štrcaljkom 2 ml prihvatljivog otapala i uvedite iglu kroz središnji dio gumenog čepa te prenesite otapalo u bočicu s 40 mg lijeka. Potpuno otopite prašak u bočici laganim kružnim pokretima i prije primjene pregledajte rekonstituirani lijek. Za jednokratnu primjenu mora se izvući cijeli sadržaj bočice.

Nakon rekonstitucije, tekućina mora biti bistra otopina. Prije primjene Dynastata, potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili je zamućena ili sadrži vidljive čestice. Dynastat se mora primijeniti u roku od 24 sata po rekonstituciji (vidjeti dio 6.3) ili baciti.

Rekonstituirani lijek je izotoničan.

Kompatibilnost s otopinama za i.v. liniju

Nakon rekonstitucije s prihvatljivim otapalima, Dynastat se smije injicirati **samo** i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kojima se daju:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica s praškom: Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba (u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija). Nakon rekonstitucije, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Svaka 2 ml rekonstituiranog praška sadrže 40 mg parekoksiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi.

Kad se rekonstituira u otopini natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), Dynastat sadrži približno 0,44 mmola natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za kratkotrajno liječenje poslijeoperacijske boli u odraslih.

Odluka da se propiše selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2 (COX-2) mora se temeljiti na procjeni ukupnog rizika u pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 40 mg primijenjena intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.), nakon koje slijedi 20 mg ili 40 mg 6 do 12 sati, ovisno o potrebi, s time da se ne smije prekoračiti 80 mg/dan.

Budući da se kardiovaskularni rizik specifičnih inhibitora COX-2 može povećavati s dozom i trajanjem izloženosti, mora ih se primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dnevnoj dozi u što kraćem trajanju. Kliničko je iskustvo s liječenjem Dynastatom duljim od tri dana ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena opioidnih analgetika

Opioidni analgetici mogu se primjenjivati istodobno s parekoksibom, doziranje kao što je opisano u prethodnom odlomku. U svim kliničkim ispitivanjima parekoksib se primjenjivao u uvijek istom vremenskom razmaku, dok su se opioidi primjenjivali po potrebi.

Stariji

U starijih bolesnika (≥ 65 godina) općenito nije potrebna prilagodba doze. Međutim, u starijih bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg, liječenje se mora započeti polovicom uobičajeno preporučene doze Dynastata i sniziti maksimalnu dnevnu dozu na 40 mg (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≥ 10) pa je stoga njegova primjena u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Općenito nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-6). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9), Dynastat se mora uvesti s oprezom i u dozi koja je upola manja od uobičajno preporučene, a maksimalna se dnevna doza mora sniziti na 40 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili u bolesnika koji mogu biti skloni zadržavanju tekućine, primjena parekoksiba mora se započeti u najnižoj preporučenoj dozi (20 mg), a funkcija bubrega bolesnika pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na temelju farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 80 ml/min).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost parekoksiba u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se parekoksib ne preporučuje u ovih bolesnika.

Način primjene

Može se dati brzom i.v. bolus injekcijom izravno u venu ili u postavljenu i.v. liniju. Intramuskularnu injekciju mora se dati sporo i duboko u mišić. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Kad se Dynastat kombinira u otopini s drugim lijekovima može doći do taloženja lijeka pa se stoga Dynastat ne smije miješati s drugim lijekovima ni tijekom rekonstitucije ni tijekom injiciranja. U onih bolesnika u kojih se koristi ista i.v. linija za injiciranje drugog lijeka, linija se prije i nakon injiciranja Dynastata mora primjereno isprati otopinom za koju se zna da je kompatibilna.

Nakon rekonstitucije s prihvatljivim otapalima, Dynastat se smije ubrizgati **samo** i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kroz koje se primjenjuju sljedeće otopine:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Ne preporučuje se davati injekciju u i.v. liniju kojom se primjenjuje glukoza 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju, ili druge i.v. otopine koje nisu gore navedene, jer to može dovesti do precipitacije lijeka iz otopine.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodne ozbiljne alergijske reakcije na lijek bilo kojeg tipa, osobito kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome*, DRESS sindrom), toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem ili bolesnici s poznatom preosjetljivošću na sulfonamide (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno (GI) krvarenje.

Bolesnici koji su imali bronhospazam, akutni rinitis, nosne polipe, angioneurotski edem, urtikariju ili druge reakcije alergijskog tipa nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući i inhibitore COX-2.

Treće tromjesečje trudnoće i dojenje (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Teško oštećenje funkcije jetre (serumski albumin < 25 g/l ili Child-Pugh rezultat ≥ 10).

Upalna bolest crijeva.

Kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV).

Liječenje poslijeoperacijskog bola nakon operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice (engl. *coronary artery bypass graft, CABG*) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Ustanovljena ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dynastat je ispitan kod stomatoloških, ortopedskih i ginekoloških operacija (prvenstveno histerektomije) te operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice. Ograničeno je iskustvo s primjenom kod drugih vrsta operacija, na primjer gastrointestinalnih ili uroloških operacija (vidjeti dio 5.1).

Nisu ispitani drugi načini primjene osim i.v. ili i.m. (npr. intraartikularni, intratekalni) pa se ne smiju koristiti.

Zbog povećane mogućnosti nuspojava kod viših doza parekoksiba, drugih inhibitora COX-2 i nesteroidnih protuupalnih lijekova, bolesnike koji se liječe parekoksibom mora se pregledati nakon povišenja doze i, u slučaju da nije došlo do povećanja djelotvornosti, moraju se razmotriti druge terapijske opcije (vidjeti dio 4.2). Kliničko je iskustvo u liječenju Dynastatom duljem od tri dana ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Ako se tijekom liječenja bolesniku pogorša funkcija bilo kojeg organskog sustava, kako je opisano u nastavku, moraju se primijeniti odgovarajuće mjere i razmotriti prekid terapije parekoksibom.

Kardiovaskularni učinci

Inhibitori COX-2 povezani su s povećanim rizikom od kardiovaskularnih i trombotičkih štetnih događaja kad se uzimaju dulje vrijeme. Točna veličina rizika povezanog s jednokratnom dozom nije ustanovljena, kao niti točno trajanje terapije povezane s povećanim rizikom.

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za kardiovaskularni događaj (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem) smiju se liječiti parekoksibom tek nakon pažljivog razmatranja (vidjeti dio 5.1).

Ako postoji klinički dokaz pogoršanja stanja specifičnih kliničkih simptoma u tih bolesnika, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere i razmotriti prekid terapije parekoksibom. Dynastat nije ispitan u drugim postupcima kardiovaskularne revaskularizacije osim kod ugradnje aortokoronarne prenosnice. Ispitivanja primjene kod drugih vrsta operacija osim postupaka ugradnje aortokoronarne prenosnice uključila su samo bolesnike s fizikalnim statusom klase I-III prema Američkom anesteziološkom društvu (engl. *American Society of Anaesthesiology, ASA*).

Acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi

Inhibitori COX-2 ne mogu zamijeniti acetilsalicilatnu kiselinu kod profilakse kardiovaskularnih tromboembolijskih bolesti zato što nemaju antitrombocitne učinke. Stoga se ne smije prekinuti primjena antitrombocitne terapije (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se Dynastat primjenjuje istodobno s varfarinom i drugim oralnim antikoagulantima (vidjeti dio 4.5). Mora se izbjegavati istodobna primjena parekoksiba s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima osim acetilsalicilatne kiseline.

Dynastat može prikriti vrućicu i druge znakove upale (vidjeti dio 5.1). U izoliranim slučajevima i u nekliničkim ispitivanjima Dynastata opisano je pogoršanje infekcije mekih tkiva povezano s

primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 5.3). U kirurških bolesnika koji primaju Dynastat mora se oprezno nadzirati kirurški rez zbog znakova infekcije.

Gastrointestinalni učinci

U bolesnika liječenih parekoksibom nastale su komplikacije u gornjem dijelu gastrointestinalnog (GI) sustava (perforacije, ulkusi ili krvarenja), od kojih su neke imale i smrtni ishod. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika koji su izloženi najvećem riziku od razvoja gastrointestinalnih komplikacija nesteroidnim protuupalnim lijekovima: starijih bolesnika, bolesnika koji su u povijesti bolesti imali gastrointestinalnu bolest kao što je ulkus ili GI krvarenje ili bolesnika koji istodobno uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu. Skupina nesteroidnih protuupalnih lijekova također je povezana s povećanim GI komplikacijama kada se lijekovi iz ove skupine primjenjuju istodobno s glukokortikoidima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, drugim antitrombocitnim lijekovima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili u bolesnika koji konzumiraju alkohol. Taj se rizik od gastrointestinalnih nuspojava (gastrointestinalni ulkusi ili druge gastrointestinalne komplikacije) dodatno povećava kad se parekoksib uzima istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom (čak i pri niskim dozama).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis i Stevens-Johnsonov sindrom (od kojih su neki imali smrtni ishod) u bolesnika koji su primali parekoksib zabilježene su tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet. Uz to su tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet zabilježeni smrtni slučajevi zbog toksične epidermalne nekrolize u bolesnika koji su primali valdekoksib (djelatni metabolit parekoksiba) i ne mogu se isključiti za parekoksib (vidjeti dio 4.8). Na temelju drugih ozbiljnih kožnih reakcija prijavljenih kod izloženosti celekoksibu i valdekoksibu, kod izloženosti parekoksibu može se pojaviti DRESS sindrom. Čini se da je rizik od ovakvih reakcija u bolesnika najveći na početku terapije; reakcija se u većini slučajeva javlja u prvom mjesecu liječenja.

Liječnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere kako bi nadzirali sve ozbiljne kožne reakcije na terapiju, npr. dodatne posjete bolesnika. Bolesnike se mora savjetovati da svom liječniku odmah prijave pojavu bilo kakve iznenadne kožne promjene.

Primjena parekoksiba mora se prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezija sluznica ili drugih znakova preosjetljivosti. Poznato je da uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore COX-2 i druge lijekove, nastaju ozbiljne kožne reakcije. Međutim, zabilježena stopa ozbiljnih kožnih događaja čini se većom kod primjene valdekoksiba (djelatnog metabolita parekoksiba) nego drugih selektivnih inhibitora COX-2. Bolesnici koji u povijesti bolesti imaju alergiju na sulfonamide mogu biti u većem riziku od kožnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji u povijesti bolesti nemaju alergiju na sulfonamide također mogu biti u riziku od ozbiljnih kožnih reakcija.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti (anafilaksija i angioedem) na valdekoksib i parekoksib zabilježene su tijekom praćenja tih lijekova nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.8). Neke od tih reakcija nastale su u bolesnika koji su u povijesti bolesti imali alergijski tip reakcije na sulfonamide (vidjeti dio 4.3). Parekoksib se mora prekinuti kod prvog znaka preosjetljivosti.

Zabilježeni su slučajevi teške hipotenzije kratko nakon primjene parekoksiba tijekom praćenja parekoksiba nakon stavljanja u promet. Neki od tih slučajeva nastali su bez drugih znakova anafilaksije. Liječnik mora biti spreman na liječenje teške hipotenzije.

Zadržavanje tekućine, edem, bubrežni učinci

Kao i kod drugih lijekova za koje se zna da inhibiraju sintezu prostaglandina, u nekih bolesnika koji uzimaju parekoksib opaženo je zadržavanje tekućine i edemi. Stoga se parekoksib mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompromitiranom srčanom funkcijom, postojećim edemima ili drugim stanjima zbog kojih su skloni zadržavanju tekućine ili koja mogu biti pogoršana zbog zadržavanja tekućine, uključujući i bolesnike koji uzimaju diuretike ili imaju rizik od hipovolemije iz drugih razloga. Ako

postoji klinički dokaz pogoršanja stanja tih bolesnika, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere uključujući i prekid primjene parekoksiba.

Tijekom praćenja bolesnika koji su primali parekoksib nakon njegova stavljanja u promet zabilježeno je akutno zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.8). Budući da inhibicija sinteze prostaglandina može rezultirati pogoršanjem funkcije bubrega i zadržavanjem tekućine, potreban je oprez kad se Dynastat primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2) ili hipotenzijom ili u bolesnika s ugroženom srčanom ili jetrenom funkcijom ili drugim stanjima zbog kojih su skloni zadržavanju tekućine.

Potreban je oprez kad se započinje liječenje Dynastatom u dehidriranih bolesnika. U tom se slučaju savjetuje prvo rehidrirati bolesnike, a potom započeti terapiju Dynastatom.

Hipertenzija

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, parekoksib može dovesti do nastanka hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije, a oboje može pridonijeti povećanju incidencije kardiovaskularnih događaja. Parekoksib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipertenzijom. Krvni se tlak mora pažljivo nadzirati tijekom početka terapije parekoksibom, kao i tijekom cijelog trajanja terapije. Ako se krvni tlak značajno povisi, potrebno je razmotriti druge načine liječenja.

Oštećenje funkcije jetre

Dynastat se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9) (vidjeti dio 4.2).

Primjena s oralnim antikoagulansima

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova s oralnim antikoagulansima povećava rizik od krvarenja. Oralni antikoagulansi uključuju lijekove tipa varfarina/kumarina i nove oralne antikoagulanse (npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban) (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Dynastat sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

U bolesnika koji primaju varfarin ili druge antikoagulanse mora se nadzirati antikoagulantna terapija, osobito tijekom prvih nekoliko dana terapije Dynastatom, budući da ti bolesnici imaju povećan rizik od komplikacija s krvarenjem. Stoga u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse mora se pažljivo nadzirati protrombinsko vrijeme (INR), osobito tijekom prvih nekoliko dana terapije parekoksibom ili nakon promjene doze parekoksiba (vidjeti dio 4.4).

Dynastat nije imao učinka na inhibiciju agregacije trombocita posredovanu acetilsalicilatnom kiselinom ili na vrijeme krvarenja. Klinička ispitivanja pokazuju da se Dynastat može primijeniti s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline (≤ 325 mg). U prikazanim se ispitivanjima pokazalo, kao i za druge nesteroidne protuupalne lijekove, da je rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili drugih gastrointestinalnih komplikacija povećan kod istodobne primjene niske doze acetilsalicilatne kiseline u usporedbi s primjenom samo parekoksiba (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena parekoksiba i heparina nije utjecala na farmakodinamiku heparina (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) u usporedbi sa samo heparinom.

Inhibicija prostaglandina nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući inhibitore COX-2 inhibitore, može umanjiti učinke inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), antagonist angiotenzina-II, beta blokatora i diuretika. Tu interakciju potrebno je uzeti u obzir u bolesnika koji primaju parekoksib istodobno s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina-II, beta blokatorima i diureticima.

U bolesnika koji su starije dobi, imaju depleciju volumena (uključujući one na terapiji diureticima) ili kompromitiranu funkciju bubrega, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova uključujući selektivne inhibitore COX-2 s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili antagonistima angiotenzina-II, može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega. Ti su učinci obično reverzibilni.

Stoga, potreban je oprez prilikom istodobne primjene ovih lijekova. Bolesnici moraju biti primjereno hidrirani te na početku i periodički nakon početka istodobnog liječenja potrebno je procijeniti potrebu nadzora funkcije bubrega.

Spomenuto je da istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ciklosporina ili takrolimusa povećava nefrotoksične učinke ciklosporina i takrolimusa zbog učinka nesteroidnih protuupalnih lijekova na bubrežne prostaglandine. Funkcija bubrega mora se nadzirati kad se parekoksib primjenjuje istodobno s nekim od ovih lijekova.

Dynastat se može istodobno primjenjivati s opioidnim analgeticima. U kliničkim je ispitivanjima dnevna potreba za opioidima koji se uzimaju po potrebi bila značajno snižena kad se istodobno primjenjivao parekoksib.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku parekoksiba (ili njegovog djelatnog metabolita valdekoksiba)

Parekoksib se brzo hidrolizira do djelatnog metabolita valdekoksiba. U ljudi, ispitivanja su pokazala da je metabolizam valdekoksiba pretežno posredovan izoenzimima CYP3A4 i 2C9.

Izloženost valdekoksibu u plazmi (AUC i C_{max}) bila je povećana (62 % odnosno 19 %) kad se primjenjivao istodobno s flukonazolom (pretežno inhibitorom CYP2C9), što pokazuje da se doza parekoksiba mora sniziti u onih bolesnika koji primaju terapiju flukonazolom.

Izloženost valdekoksibu u plazmi (AUC i C_{max}) bila je povećana (38 % odnosno 24 %) kad se istodobno primjenjivao ketokonazol (inhibitor CYP3A4), međutim, prilagodba doziranja općenito ne bi trebala biti neophodna u bolesnika koji primaju ketokonazol.

Učinak indukcije enzima nije ispitan. Metabolizam valdekoksiba može biti pojačan kad se istodobno primjenjuju induktori enzima kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin ili deksametazon.

Učinak parekoksiba (ili njegovog djelatnog metabolita valdekoksiba) na farmakokinetiku drugih lijekova

Liječenje valdekoksibom (40 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana) izazvalo je trostruko povećanje koncentracije dekstrometorfana (supstrata CYP2D6) u plazmi. Stoga je potreban oprez kad se istodobno primjenjuju Dynastat i lijekovi koje pretežno metabolizira CYP2D6 i koji imaju uske terapijske granice (npr. flekainid, propafenon, metoprolol).

Izloženost omeprazolu (supstratu CYP 2C19) u plazmi kad se primjenjivao u dozi od 40 mg jedanput dnevno bila je povećana za 46 % nakon primjene valdekoksiba u dozi od 40 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana, dok je izloženost valdekoksibu u plazmi ostala nepromijenjena. Ovi rezultati pokazuju da, iako se valdekoksib ne metabolizira putem CYP2C19, on može inhibirati taj izoenzim. Stoga se primjeni Dynastata s lijekovima za koje se zna da su supstrati CYP2C19 (npr. fenitoin, diazepam ili imipramin) mora pristupiti s oprezom.

U dva farmakokinetička ispitivanja interakcija u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali stabilnu, tjednu dozu metotreksata (5-20 mg/tjedno, u obliku jedne peroralne ili intramuskularne doze), peroralno primijenjen valdekoksib (10 mg dvaput dnevno ili 40 mg dvaput dnevno) imao je mali ili nikakav učinak na koncentracije metotreksata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Međutim, preporučuje se oprez kada se metotreksat primjenjuje istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, jer primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati povećane razine

metotreksata u plazmi. Mora se razmotriti odgovarajući nadzor toksičnosti povezane s metotreksatom kad se parekoksib i metotreksat primjenjuju istodobno.

Istodobna primjena valdekoksiba i litija izazvala je značajno smanjenje serumskog klirensa (25 %) i bubrežnog klirensa (30 %) litija uz 34 % veću serumsku izloženost u odnosu na primjenu samo litija. Serumske koncentracije litija treba pažljivo pratiti kad se započinje ili mijenja terapija parekoksibom u bolesnika koji primaju litij.

Istodobna primjena valdekoksiba s glibenklamidom (supstrat CYP3A4) nije utjecala ni na farmakokinetiku (izloženost), niti na farmakodinamiku (razine glukoze i inzulina u krvi) glibenklamida.

Anestetici koji se injiciraju

Istodobna primjena i.v. parekoksiba u dozi od 40 mg s propofolom (supstratom CYP2C9) ili midazolamom (supstratom CYP3A4) nije utjecala ni na farmakokinetiku (metabolizam i izloženost), niti na farmakodinamiku (EEG učinke, psihomotorne testove i buđenje iz sedacije) i.v. propofola i i.v. midazolama. Osim toga, istodobna primjena valdekoksiba nije imala klinički značajan utjecaj na metabolizam oralno primijenjenog midazolama posredovan CYP3A4 u jetri ili crijevima. Primjena i.v. parekoksiba u dozi od 40 mg nije imala značajnog učinka na farmakokinetiku ni i.v. fentanila ni i.v. alfentanila (supstrati CYP3A4).

Inhalacijski anestetici

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. U kirurškim ispitivanjima u kojima se parekoksib primjenjivao prije operacije nije zamijećen nikakav dokaz farmakodinamičke interakcije u bolesnika koji su primali parekoksib i inhalacijske anestetike dušikov oksid i izofluran (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za parekoksib se sumnja da uzrokuje ozbiljne urođene defekte kad se primjenjuje tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće, zato što kao i drugi lijekovi za koje se zna da inhibiraju prostaglandin, može prouzročiti preuranjeno zatvaranje *ductus arteriosus* ili inerciju uterusa (vidjeti dijelove 4.3, 5.1 i 5.3).

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće može uzrokovati fetalni poremećaj funkcije bubrega koji može dovesti do smanjenja plodne vode ili oligohidramnija u teškim slučajevima. Takvi učinci se mogu pojaviti neposredno nakon početka liječenja i obično su reverzibilni nakon prekida liječenja. Trudnicama koje uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove treba pomno pratiti volumen plodne vode.

Dynastat je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema odgovarajućih podataka o primjeni parekoksiba u trudnica ili tijekom porođaja. Međutim, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi negativno utjecati na trudnoću. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su da primjena inhibitora sinteze prostaglandina, uključujući i parekoksib rezultira u povećanom preimplantacijskom i postimplantacijskom gubitku i letalitetu embrija i fetusa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3). Dynastat se ne smije primjenjivati u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, osim kad za time postoji jasna potreba.

Dojenje

Primjena jedne doze parekoksiba u dojilja nakon carskog reza rezultirala je prijenosom relativno male količine parekoksiba i njegove djelatne tvari valdekoksiba u majčino mlijeko, što je rezultiralo malom relativnom dozom za dojenče (otprilike 1 % doze u majki ponderirane prema težini). Dynastat se ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Primjena Dynastata, kao i bilo kojeg drugog lijeka za koji se zna da inhibira ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina, ne preporučuje se u žena koje pokušavaju začeti (vidjeti dijelove 4.3, 5.1 i 5.3).

Na temelju mehanizma djelovanja, primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može odgoditi ili spriječiti rupturu folikula jajnika što se povezuje s reverzibilnom neplodnosti u nekih žena. U žena koje imaju problema sa začecem ili koje se podvrgavaju testiranju neplodnosti treba razmotriti prekid liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući i Dynastat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji razviju omaglicu, vrtoglavicu ili somnolenciju nakon primanja Dynastata moraju se suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava Dynastata je mučnina. Najozbiljnije reakcije se javljaju manje često ili rijetko, a uključuju kardiovaskularne događaje kao što su infarkt miokarda i teška hipotenzija, kao i reakcije preosjetljivosti poput anafilaksije, angioedema i teških kožnih reakcija. Nakon operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice, bolesnici kojima se primjenjuje Dynastat imaju povećan rizik od nuspojave kao što su: kardiovaskularni/tromboembolijski događaji (uključujući infarkt miokarda, moždani udar/TIA, plućna embolija i duboka venska tromboza; vidjeti dijelove 4.3 i 5.1), duboke kirurške infekcije i komplikacije s cijeljenjem sternalne rane.

Tablični prikaz nuspojave

Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika koji su primali parekoksib (N=5402) u 28 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su kao "nepoznata učestalost" zato što se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene prema MedDRA terminologiji i prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost nuspojave				
<i>Vrlo često</i> (≥1/10)	<i>Često</i> (≥1/100 i <1/10)	<i>Manje često</i> (≥1/1000 i <1/100)	<i>Rijetko</i> (≥1/10 000 i <1/1000)	<i>Nepoznato</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>				
	faringitis, alveolarni osteitis	poremećena serozna drenaža sternalne rane, infekcija rane		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				
	postoperativna anemija	trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
			anafilaktoidna reakcija	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	hipokalemija	hiperglikemija, anoreksija		
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
	agitacija, nesanicna			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
	hipoestezija, omaglica	cerebrovaskularni poremećaj		
<i>Poremećaj uha i labirinta</i>				
		bol u uhu		

Učestalost nuspojava				
<i>Vrlo često</i> (≥1/10)	<i>Često</i> (≥1/100 i <1/10)	<i>Manje često</i> (≥1/1000 i <1/100)	<i>Rijetko</i> (≥1/10 000 i <1/1000)	<i>Nepoznato</i>
<i>Srčani poremećaji</i>				
		infarkt miokarda, bradikardija		cirkulatorni kolaps, kongestivno zatajenje srca, tahikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
	hipertenzija, hipotenzija	hipertenzija (pogoršana), ortostatska hipotenzija		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>				
	respiratorna insuficijencija	plućna embolija		dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina	bolovi u abdomenu, povraćanje, konstipacija, dispepsija, flatulencija	gastroduodenalni ulkus, gastroezofagealna refluksna bolest, suha usta, poremećeni gastrointestinalni zvukovi	pankreatitis, ezofagitis, edem usta (perioralno oticanje)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	svrbež, hiperhidro-za	ekhimoza, osip, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
	bolovi u leđima	artralgija		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
	oligurija		akutno zatajenje bubrega	zatajenje bubrega
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	periferni edem	astenija, bol na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije		reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju i angioedem
<i>Pretrage</i>				
	povišen kreatinin u krvi	povišen CPK u krvi, povišen LDH u krvi, povišen AST, povišen ALT, povišen BUN.		
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
		poslijeproceduralna komplikacija (koža)		

Opis odabranih nuspojava

U iskustvu nakon stavljanja u promet zabilježena je toksična epidermalna nekroliza povezana s primjenom valdekoksisiba, koja se ne može isključiti za parekoksisib (vidjeti dio 4.4). Osim toga, za Dynastat se ne mogu isključiti ni sljedeće rijetke, ozbiljne nuspojave zabilježene u vezi s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova: bronhospazam i hepatitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zabilježena predoziranja parekoksibom povezana su s nuspojavama koje su također bile opisane i uz preporučene doze parekoksiba.

U slučaju akutnog predoziranja bolesnike se mora liječiti simptomatski i potpornim mjerama. Ne postoje posebni protulijekovi. Parekoksib je prolijek valdekoksiba. Valdekoksib se ne uklanja hemodijalizom. Diureza ili alkalizacija mokraće možda neće biti korisne zbog velike sposobnosti vezanja valdekoksiba za proteine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuupalni i antireumatski lijekovi, koksibi, ATK oznaka: M01AH04

Parekoksib je predlijek valdekoksiba. Valdekoksib je selektivni inhibitor COX-2 unutar kliničkog raspona doza. Ciklooksigenaza je odgovorna za stvaranje prostaglandina. Utvrđena su dva izooblika, COX-1 i COX-2. COX-2 je izooblik enzima za koji se pokazalo da ga induciraju proupalni podražaji i smatra se da je prvenstveno zadužen za sintezu prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. COX-2 također je uključen u ovulaciju, implantaciju i zatvaranje *ductus arteriosusa*, regulaciju funkcije bubrega i funkcije središnjeg živčanog sustava (indukcija vrućice, percepcija boli i kognitivne funkcije). Također može igrati ulogu u cijeljenju ulkusa. COX-2 identificiran je u tkivima oko želučanog ulkusa u čovjeka, ali njegova važnost za cijeljenje ulkusa još nije ustanovljena.

Razlika u antitrombocitnoj aktivnosti između nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji inhibiraju COX-1 i selektivnih inhibitora COX-2 može biti od kliničkog značaja u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih reakcija. Selektivni inhibitori COX-2 smanjuju stvaranje sistemskog (pa stoga moguće i endotelijalnog) prostaciklina bez utjecaja na trombocitni tromboksan. Klinički značaj ovih opažanja nije ustanovljen.

Parekoksib je primijenjen u nizu velikih i malih operativnih zahvata. Djelotvornost Dynastata ustanovljena je u ispitivanjima kod kirurške boli nakon stomatoloških, ginekoloških (histerektomija), ortopedskih (zamjena koljena i kuka) operacija i operacija ugradnje aortokoronarne prenosnice. Prvi zamjetni analgetski učinak nastupio je nakon 7-13 minuta, uz klinički značajnu analgeziju nakon 23-39 minuta i vršni učinak unutar 2 sata nakon primjene jednokratne doze Dynastata od 40 mg i.v. ili i.m. Veličina analgetskog učinka doze od 40 mg bila je usporediva s učinkom ketorolaka u dozi od 60 mg i.m. ili ketorolaka u dozi od 30 mg i.v. Nakon jednokratne doze, trajanje analgezije ovisilo je o dozi i modelu kliničke boli, a kretalo se u rasponu od 6 do više od 12 sati.

Primjena parekoksiba dulja od 3 dana

Većina ispitivanja osmišljena je za primjenu parekoksiba u trajanju do 3 dana. Objedinjeni su i analizirani podaci iz 3 placebom kontrolirana randomizirana ispitivanja u kojima su protokoli ispitivanja dozvoljavali liječenje parekoksibom u trajanju > 3 dana. U objedinjenoj analizi 676 bolesnika, 318 bolesnika primalo je placebo, dok je 358 bolesnika primalo parekoksib. Od ukupnog broja bolesnika liječenih parekoksibom, 317 bolesnika primalo je parekoksib do 4 dana, 32 bolesnika do 5 dana, dok je samo 8 bolesnika primalo parekoksib do 6 dana, a 1 bolesnik 7 ili više dana. Od ukupnog broja bolesnika liječenih placebom, 270 bolesnika primalo je placebo do 4 dana, 43 bolesnika do 5 dana, dok su samo 3 bolesnika primala placebo do 6 dana, a 2 bolesnika 7 ili više dana. Obje su skupine imale slične demografske karakteristike. Srednja vrijednost (SD) trajanja liječenja

parekoksibom iznosila je 4,1 (0,4) dana, a 4,2 (0,5) dana za placebo, dok je raspon bio od 4 do 7 dana za parekoksib i od 4 do 9 dana za placebo. Pojava štetnih događaja u bolesnika koji su primali parekoksib od 4 do 7 dana (medijan trajanja iznosio je 4 dana) bila je rijetka nakon 3. dana liječenja i slična onoj zabilježenoj kod primjene placeba.

Učinak smanjenja potrebe za opioidima

U placebom kontroliranom ispitivanju primjene kod ortopedskih i općih kirurških zahvata (n =1050), bolesnici su primali Dynastat u početnoj parenteralnoj dozi od 40 mg i.v. nakon koje je slijedilo 20 mg dvaput dnevno tijekom najmanje 72 sata uz primanje standardne skrbi koja je uključivala dodavanje opioida po potrebi i pod kontrolom bolesnika. Smanjenje primjene opioida uz liječenje Dynastatom 2. i 3. dana iznosilo je 7,2 mg i 2,8 mg (37 % odnosno 28 %). Ovako smanjena primjena opioida bila je praćena značajnim smanjenjem distresnih simptoma zbog opioida koje su prijavili bolesnici. Pokazalo se da postoji dodatno ublažavanje boli u usporedbi sa samo opioidima. Dodatna ispitivanja primjene kod drugih vrsta operacija dovela su do sličnih opažanja. Nema podataka koji pokazuju da parekoksib, u usporedbi s placebom, ima ukupno manje štetnih događaja povezanih s njegovom primjenom kad se primjenjuje zajedno s opioidima.

Ispitivanja gastrointestinalnih učinaka

U kratkotrajnim ispitivanjima (7 dana) incidencija endoskopski opaženih gastroduodenalnih ulkusa ili erozija u zdravih mladih i starijih (≥ 65 godina) ispitanika kojima se primjenjivao Dynastat (5-21 %), iako viša nego uz placebo (5-12 %), bila je statistički značajno niža od incidencije opažene uz nesteroidne protuupalne lijekove (66-90 %).

Ispitivanja sigurnosti primjene nakon operacije ugradnje aortokoronarne premosnice

Uz rutinsko prijavljivanje štetnih događaja, u dva placebom kontrolirana ispitivanja sigurnosti primjene u kojima su bolesnici primali parekoksib tijekom najmanje 3 dana i potom su bili prebaćeni na oralni valdekoksib tijekom ukupno 10-14 dana bile su ispitane unaprijed specificirane kategorije događaja, prema prosudbi neovisnog stručnog odbora. Svi su bolesnici primali standardnu analgeziju tijekom liječenja.

Prije randomizacije i tijekom cijelog trajanja ta dva kirurška ispitivanja primjene kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice bolesnici su primali nisku dozu acetilsalicilatne kiseline.

U prvom su 14-dnevnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju primjene kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice bolesnici bili liječeni i.v. parekoksibom 40 mg bid tijekom najmanje 3 dana, nakon čega je slijedilo liječenje valdekoksibom 40 mg bid (parekoksib/valdekoksib skupina) (n=311) ili placebom/placebom (n=151). Procjenjivano je devet unaprijed definiranih kategorija štetnih događaja (kardiovaskularni tromboembolijski događaji, perikarditis, novonastalo kongestivno zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, zatajenje/poremećaj funkcije bubrega, komplikacije ulkusa gornjeg gastrointestinalnog trakta, velika krvarenja izvan gastrointestinalnog sustava, infekcije, neinfektivne plućne komplikacije i smrt). Postojala je značajno veća incidencija ($p < 0,05$) kardiovaskularnih/tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda, ishemija, cerebrovaskularni incident, duboka venska tromboza i plućna embolija) u skupini liječenoj parekoksibom/valdekoksibom nego u skupini koja je primala placebo/placebo u razdoblju intravenskog doziranja (2,2 % odnosno 0,0 %) i tijekom cijelog razdoblja ispitivanja (4,8 % i 1,3 %). Komplikacije kirurške rane (većinom sternalne rane) bile su opažene u povećanoj stopi uz liječenje parekoksibom/valdekoksibom.

U drugom ispitivanju kod operacije ugradnje aortokoronarne premosnice procjenjivane su četiri unaprijed određene kategorije događaja (kardiovaskularni/tromboembolijski; poremećaj funkcije bubrega/zatajenje bubrega; ulkus/krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava; komplikacije kirurške rane). Bolesnici su bili randomizirani u roku od 24 sata nakon operacije ugradnje aortokoronarne premosnice u sljedeće skupine: parekoksib u početnoj dozi od 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. svakih 12 h tijekom najmanje 3 dana nakon čega je slijedio valdekoksib p.o. (20 mg svakih 12 h) (n=544) tijekom preostalog 10-dnevnog razdoblja liječenja; placebo i.v. nakon kojeg je slijedio valdekoksib p.o. (n=544); ili placebo i.v. nakon kojeg je slijedio placebo p.o. (n=548). Značajno ($p=0,033$) veća incidencija događaja u kardiovaskularnoj/tromboembolijskoj kategoriji otkrivena je u skupini liječenoj parekoksibom/valdekoksibom (2,0 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala

placebo/placebo (0,5 %). Liječenje placebom/valdekoksihom također je bilo povezano s većom incidencijom kardiovaskularnih tromboembolijskih događaja naspram liječenja placebo, ali razlika nije dosegla statističku značajnost. Tri od šest kardiovaskularnih tromboembolijskih događaja u skupini koja je primala placebo/valdekoksih nastalo je tijekom razdoblja primjene placeba; ovi bolesnici nisu dobili valdekoksih. Unaprijed definirani događaji koji su se dogodili najvišom incidencijom u sve tri terapijske skupine uključivali su kategoriju komplikacija kirurške rane, uključujući duboke kirurške infekcije i poremećeno cijeljenje sternalne rane.

Nije bilo značajnih razlika između aktivnog liječenja i placeba niti u jednoj drugoj unaprijed definiranoj kategoriji događaja (poremećaj funkcije/zatajenje bubrega, komplikacije ulkusa u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta ili komplikacije kirurške rane).

Opća kirurgija

U velikom (N=1050) glavnom ispitivanju kod ortopedskih/općekirurških operacija, bolesnici su primili početnu dozu parekoksiba od 40 mg i.v., a potom 20 mg i.v. svakih 12 sati tijekom najmanje 3 dana nakon čega je slijedilo davanje valdekoksiba oralno (20 mg svakih 12 sati) (n=525) tijekom preostalih 10 dana liječenja ili placebo i.v. pa potom placebo oralno (n=525). U ovih bolesnika nakon operacije nije bilo značajnih razlika u ukupnom sigurnosnom profilu između liječenja parekoksibom/valdekoksihom i placebo, uključujući i četiri unaprijed definirane kategorije događaja opisane gore za drugo ispitivanje kod operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice.

Ispitivanja učinaka na trombocite

U nizu malih ispitivanja višekratne doze u zdravih mladih i starijih ispitanika, Dynastat u dozi od 20 mg ili 40 mg dvaput dnevno nije imao utjecaja na agregaciju trombocita ili krvarenje u usporedbi s placebo. U mladih ispitanika, Dynastat u dozi od 40 mg dvaput dnevno nije imao klinički značajnog učinka na inhibiciju funkcije trombocita posredovanu acetilsalicilatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon i.v. ili i.m. injekcije, parekoksib se izrazito brzo konvertira enzimatskom hidrolizom u jetri u valdekoksih, farmakološki djelatnu tvar.

Apsorpcija

Prema izmjerenoj površini ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena (AUC) i vršne koncentracije (C_{max}), izloženost valdekoksihu nakon jednokratnih doza Dynastata približno je linearna u rasponu kliničkih doza. AUC i C_{max} nakon primjene dvaput dnevno linearne su do doze od 50 mg i.v. i 20 mg i.m. Stanja dinamičke ravnoteže koncentracija valdekoksiba u plazmi bila su postignuta u roku od 4 dana uz doziranje dvaput dnevno.

Nakon jednokratne i.v. doze parekoksiba od 20 mg, C_{max} valdekoksiba postiže se u roku od približno 30 minuta, a u roku od približno 1 sata nakon i.m. primjene parekoksiba u dozi od 20 mg. Izloženost valdekoksihu bila je slična u pogledu AUC i C_{max} nakon i.v. i i.m. primjene. Izloženost parekoksibu bila je slična nakon i.v. i i.m. primjene u pogledu AUC. Prosječni C_{max} parekoksiba nakon i.m. doziranja bio je niži u usporedbi s onim nakon i.v. bolus doziranja, što se pripisuje sporijoj ekstravaskularnoj apsorpciji nakon i.m. primjene. Ta se sniženja nisu smatrala klinički važnima budući da je C_{max} valdekoksiba usporediv nakon i.m. i i.v. primjene parekoksiba.

Distribucija

Volumen distribucije valdekoksiba nakon i.v. primjene iznosi približno 55 litara. Vežanje za proteine plazme iznosi približno 98 % u rasponu koncentracije koji se postiže najvišom preporučenom dozom od 80 mg/dan. Valdekoksih se, za razliku od parekoksiba, opsežno raspodjeljuje u eritrocite.

Biotransformacija

Parekoksib se brzo i gotovo potpuno konvertira u valdekoksih i propionsku kiselinu *in vivo* uz poluvijek u plazmi od približno 22 minute. Valdekoksih se eliminira opsežnim metaboliziranjem u jetri pomoću brojnih metaboličkih puteva, uključujući izoenzime citokroma P450 (CYP) 3A4 i CYP2C9 i glukuronidaciju (oko 20 %) sulfonamidnog dijela. Hidroksilirani metabolit valdekoksiba

(putem CYP-a) koji je pronađen u ljudskoj plazmi aktivan je kao inhibitor COX-2. On čini približno 10 % koncentracije valdekoksiba, no zbog niske koncentracije tog metabolita, ne očekuje se da će značajno pridonijeti kliničkom učinku parekoksiba nakon primjene u terapijskim dozama.

Eliminacija

Valdekoksib se eliminira putem jetrenog metabolizma, a manje od 5 % neizmijenjenog valdekoksiba otkrije se u mokraći. U mokraći se nije otkrilo neizmijenjenog parekoksiba, a u stolici se otkrio samo u tragovima. Oko 70 % doze izluči se u mokraći u obliku inaktivnih metabolita. Klirens plazme (CL_p) za valdekoksib iznosi oko 6 l/sat. Nakon i.v. ili i.m. doziranja parekoksiba, poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) valdekoksiba je oko 8 sati.

Stariji

U farmakokinetičkim i terapijskim ispitivanjima, Dynastat je primijenjen u 335 starijih bolesnika (u dobi od 65 do 96 godina). U zdravih starijih ispitanika, vidljivi oralni klirens valdekoksiba bio je smanjen, što je dovelo do približno 40 % veće izloženosti valdekoksibu u plazmi u usporedbi s onom u zdravih mladih ispitanika. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, izloženost valdekoksibu u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila je 16 % viša u starijih žena u usporedbi sa starijim muškarcima (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega kojima se intravenski dao Dynastat od 20 mg, parekoksib se brzo uklonio iz plazme. Budući da bubrežna eliminacija valdekoksiba nije važna za njegovu raspoloživost, nisu pronađene promjene u klirensu valdekoksiba čak ni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Umjereno oštećenje funkcije jetre nije dovelo do smanjenja brzine ili opsega konverzije parekoksiba u valdekoksib. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 7-9), liječenje se mora započeti polovicom uobičajene preporučene doze Dynastata i maksimalnu dnevnu dozu treba sniziti na 40 mg, budući da su izloženosti valdekoksibu u tih bolesnika bile više nego udvostručene (130 %). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitani i stoga se primjena Dynastata u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza pri izloženosti parekoksibu koja je dvostruko veća od one maksimalne u ljudi. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa i štakora, sistemska izloženost valdekoksibu (djelatnom metabolitu parekoksiba) iznosila je približno 0,8 puta sistemske izloženosti u starijih ljudskih ispitanika pri maksimalnoj preporučenoj terapijskoj dozi od 80 mg dnevno. Više doze bile su povezane s pogoršanjem ili usporenim cijeljenjem kožnih infekcija, što je učinak vjerojatno povezan s inhibicijom COX-2.

U testovima reproduktivne toksičnosti, incidencija postimplantacijskih gubitaka, resorpcije i smanjene fetalne tjelesne težine nastupila je pri dozama koje nisu bile toksične za majke u ispitivanjima na kunićima. U štakora nisu pronađeni nikakvi učinci parekoksiba na plodnost mužjaka ili ženki.

Nisu procijenjeni učinci parekoksiba u kasnoj trudnoći niti u prenatalnom i postnatalnom razdoblju.

Parekoksib primijenjen intravenski ženkama štakora tijekom laktacije u obliku jednokratne doze pokazao je koncentracije parekoksiba, valdekoksiba i djelatnog metabolita valdekoksiba u mlijeku slične onima u plazmi majke.

Kancerogenost parekoksiba nije ispitana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

natrijev hidrogenfosfat
fosfatna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Otapalo

natrijev klorid
kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Dynastat i opiodi ne smiju se primjenjivati zajedno u istoj štrcaljki.

Primjena otopine Ringerovog laktata za injekciju ili glukoze od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju za rekonstituciju izazvat će precipitaciju parekoksiba iz otopine pa se stoga **ne** preporučuje.

Primjena vode za injekcije se **ne** preporučuje, jer dobivena otopina nije izotonična.

Dynastat se ne smije ubrizgavati u i.v. liniju kojom se daje neki drugi lijek. i.v. linija mora se primjereno isprati prije i nakon injekcije Dynastata otopinom za koju se zna da je kompatibilna (vidjeti dio 6.6).

Injekcija u i.v. liniju kojom se daje glukoza od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju ili druge i.v. tekućine koje nisu navedene u dijelu 6.6 se ne preporučuje, jer to može uzrokovati precipitaciju iz otopine.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti nerekonstituiranog lijeka je 3 godine.

Pokazalo se da je rekonstituirana otopina, koja se ne smije čuvati u hladnjaku niti zamrzavati, kemijski i fizikalno stabilna do 24 sata na temperaturi od 25°C. Stoga se 24 sata mora smatrati maksimalnim rokom valjanosti rekonstituiranog lijeka. Međutim, zbog važnosti rizika od mikrobiološke infekcije kod lijekova koji se injiciraju, rekonstituirana otopina mora se primijeniti odmah, osim ako se rekonstitucija nije provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako ti uvjeti nisu zadovoljeni, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka do primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije rekonstitucije.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice s parekoksibnatrijem

Bočice od bezbojnog stakla tipa I (5 ml) s čepom od butilne gume, zatvorene ljubičastim polipropilenskim „flip-off“ zatvaračem preko aluminijskog prstena.

Ampule s otapalom

Ampule od 2 ml: bezbojno neutralno staklo, tipa I.

Dynastat se isporučuje kao sterilna bočica s jediničnom dozom za jednokratnu primjenu, pakirana s ampulom od 2 ml napunjenom volumenom od 2 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) (vidjeti niže za različite veličine pakiranja i oblike).

Veličine pakiranja

Pakiranje 1+1: sadrži 1 bočicu s praškom i 1 ampulu s otapalom.

Pakiranje 3+3: sadrži 3 bočice s praškom i 3 ampule s otapalom.

Pakiranje 5+5: sadrži 5 bočica s praškom i 5 ampula s otapalom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dynastat se prije primjene mora rekonstituirati. Dynastat ne sadrži konzervanse. Za pripremu je potrebno koristiti aseptičku tehniku.

Otapala za rekonstituciju

Rekonstituirajte Dynastat 40 mg s 2 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Od drugih otapala za rekonstituciju prihvatljive su **samo**:

- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju

Postupak rekonstitucije

Da biste rekonstituirali liofilizirani parekoksib (u obliku parekoksiba), primjenite aseptičku tehniku. Uklonite ljubičasti „flip-off“ zatvarač kako biste izložili središnji dio gumenog čepa na bočici s 40 mg parekoksiba. Izvucite sterilnom iglom i štrcaljkom 2 ml prihvatljivog otapala i uvedite iglu kroz središnji dio gumenog čepa te prenesite otapalo u bočicu s 40 mg lijeka. Potpuno otopite prašak u bočici laganim kružnim pokretima i prije primjene pregledajte rekonstituirani lijek. Za jednokratnu primjenu mora se izvući cijeli sadržaj bočice.

Nakon rekonstitucije, tekućina mora biti bistra otopina. Prije primjene Dynastata potrebno je provjeriti moguću prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili je zamućena ili sadrži vidljive čestice. Dynastat se mora primijeniti u roku od 24 sata po rekonstituciji (vidjeti dio 6.3) ili baciti.

Rekonstituirani lijek je izotoničan.

Kompatibilnost s otopinama za i.v. liniju

Nakon rekonstitucije s prihvatljivim otapalima, Dynastat se smije injicirati **samo** i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kojima se daju:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/006-008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA : 40 mg bočice

TEKST NA KUTIJI - EU/1/02/209/005

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak za otopinu za injekciju
parekoksib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Nakon pripreme za primjenu s 2 ml otapala, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Tako svakih 2 ml pripremljene otopine sadrži 40 mg parekoksiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev hidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pripremljeni lijek se mora odmah primijeniti (u roku od 24 sata ako je pripremljen aseptički) i ne smije ga se zamrzavati niti čuvati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Za dodatne informacije o čuvanju, vidjeti uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dynastat 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE: 40 mg

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - EU/1/02/209/005

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak za injekciju
parekoksib
i.v./i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA: 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

TEKST NA KUTIJI - EU/1/02/209/006

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
parekoksib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Nakon pripreme za primjenu s 2 ml otapala, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Tako svakih 2 ml pripremljene otopine osigurava 40 mg parekoksiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev hidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i natrijev hidroksid.

Ampula s 2 ml otapala sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica i 1 ampula s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti (u roku od 24 sata ako je pripremljen aseptički) i ne smije

ga se zamrzavati niti čuvati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Za dodatne informacije o čuvanju, vidjeti uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA: 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

TEKST NA KUTIJI - EU/1/02/209/007

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
parekoksib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Nakon pripreme za primjenu s 2 ml otapala, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Tako svakih 2 ml pripremljene otopine osigurava 40 mg parekoksiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev hidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i natrijev hidroksid.

Ampula s 2 ml otapala sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

3 bočice i 3 ampule s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti (u roku od 24 sata ako je pripremljen aseptički) i ne smije

ga se zamrzavati niti čuvati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Za dodatne informacije o čuvanju, vidjeti uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA: 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

TEKST NA KUTIJI - EU/1/02/209/008

1. NAZIV LIJEKA

Dynastat 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
parekoksib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Nakon pripreme za primjenu s 2 ml otapala, koncentracija parekoksiba je 20 mg/ml. Tako svakih 2 ml pripremljene otopine osigurava 40 mg parekoksiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev hidrogenfosfat, fosfatnu kiselinu i natrijev hidroksid.

Ampula s 2 ml otapala sadrži natrijev klorid, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

5 bočica i 5 ampula s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pripremljeni lijek mora se odmah primijeniti (u roku od 24 sata ako je pripremljen aseptički) i ne smije

ga se zamrzavati niti čuvati u hladnjaku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Za dodatne informacije o čuvanju, vidjeti uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/209/008

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dynastat 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE: 40 mg

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 i EU/1/02/209/008

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dynastat 40 mg Prašak za injekciju
parecoxib
IV/IM

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ POB TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA AMPULE S OTAPALOM: 2 ml
TEKST NA NALJEPNICI AMPULE - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 i EU/1/02/209/008

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Dynastat 40 mg

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dynastat 40 mg prašak za otopinu za injekciju parekoksib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dynastat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dynastat
3. Kako primjenjivati Dynastat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dynastat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dynastat i za što se koristi

Dynastat sadrži djelatnu tvar parekoksib.

Dynastat se primjenjuje za kratkotrajno liječenje boli u odraslih nakon operacije. Pripada skupini lijekova koji se zovu COX-2 inhibitori (skraćenica za *inhibitore ciklooksigenaze-2*). Bol i oticanje ponekad su prouzročeni tvarima u tijelu koje se zovu *prostaglandini*. Dynastat djeluje tako što smanjuje količinu tih prostaglandina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dynastat

Nemojte primjenjivati Dynastat

- ako ste alergični na parekoksib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju (osobito ozbiljnu kožnu reakciju) na neki lijek
- ako ste imali alergijsku reakciju na skupinu lijekova koji se zovu "sulfonamidi" (npr. neki antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija)
- ako trenutno imate čir na želucu ili crijevima ili krvarite u želudac ili crijeva
- ako ste imali alergijsku reakciju na acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) ili na COX-2 inhibitore. Reakcije mogu uključivati pikanje u plućima (bronhospazam), jako začepljen nos, svrbež kože, osip ili oticanje lica, usana ili jezika; druge alergijske reakcije ili nosne polipe nakon primjene tih lijekova
- ako ste trudni više od 6 mjeseci
- ako dojite
- ako imate tešku bolest jetre
- ako imate upalu crijeva (ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest)
- ako imate zatajenje srca
- ako se spremate na operaciju srca ili operaciju arterija (uključujući bilo kakvu operaciju na srčanim arterijama)
- ako su Vam ustanovili srčanu bolest i/ili cerebrovaskularnu bolest, npr. ako ste imali srčani udar, moždani udar, mali moždani udar (TIA) ili začepljenje krvnih žila srca ili mozga ili operaciju zbog uklanjanja ili zaobilaženja mjesta začepljenja
- ako imate ili ste imali tegobe s cirkulacijom krvi (perifernu arterijsku bolest)

Ako nešto od navedenog vrijedi za Vas, ne smijete dobiti injekciju. **Odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Upozorenja i mjere opreza

Nemojte primjenjivati Dynastat ako trenutno imate čir na želucu ili crijevima ili krvarate u probavni trakt.

Nemojte primjenjivati Dynastat ako imate tešku bolest jetre.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Dynastat:

- ako ste prethodno imali čir, krvarenje ili probušenje (perforaciju) probavnog trakta
- ako uzimate acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen)
- ako pušite ili pijete alkohol
- ako imate šećernu bolest
- ako imate anginu, krvne ugruške, povišen krvni tlak ili povišen kolesterol
- ako uzimate antitrombocitne lijekove
- ako Vam se zadržava tekućina u tijelu (edem)
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako ste dehidrirani – to se može dogoditi ako ste imali proljev ili povraćanje ili niste mogli piti tekućinu
- ako imate infekciju, jer može prikriti vrućicu (koja je znak infekcije)
- ako uzimate lijekove za smanjenje zgrušavanja krvi (npr. varfarin/antikoagulansi nalik varfarinu ili novi oralni lijekovi protiv zgrušavanja, npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban)
- ako koristite lijekove koji se zovu kortikosteroidi (npr. prednizon)
- ako koristite vrstu lijekova kojima se liječi depresija koji se zovu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin)

Dynastat može dovesti do povećanja krvnog tlaka ili pogoršanja već povišenog krvnog tlaka, što može rezultirati povećanjem nuspojava povezanih sa srčanim stanjima. Liječnik će Vam možda htjeti pratiti krvni tlak tijekom liječenja Dynastatom.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju dobivati Dynastat.

Drugi lijekovi i Dynastat

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Lijekovi ponekad mogu utjecati jedan na drugoga. Liječnik Vam može sniziti dozu Dynastata ili drugih lijekova, ili ćete možda morati uzimati neki drugi lijek. Osobito je važno da spomenete:

- acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge protuupalne lijekove
- flukonazol – primjenjuje se za liječenje gljivičnih infekcija
- ACE inhibitore, inhibitore angiotenzina II, beta blokatore i diuretike – primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka i srčanih bolesti
- ciklosporin ili takrolimus – primjenjuju se nakon presađivanja organa
- varfarin – ili drugi lijekovi nalik varfarinu koji se primjenjuju za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka uključujući novije lijekove kao što je apiksaban, dabigatran i rivaroksaban
- litij – primjenjuje se za liječenje depresije
- rifampicin – primjenjuje se kod bakterijskih infekcija
- antiaritmike – primjenjuju se za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- fenitoin ili karbamazepin – primjenjuje se kod epilepsije

- metotreksat – primjenjuje se kod reumatoidnog artritisa i raka
- diazepam – primjenjuje se za smirenje i kod tjeskobe
- omeprazol – primjenjuje se za liječenje čireva

Trudnoća, dojenje i plodnost

- **Ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti**, obavijestite svog liječnika. Dynastat se ne preporučuje u prvih 6 mjeseci trudnoće, a ne smije se primati u zadnja tri mjeseca trudnoće.
- **Ako dojite**, ne smijete primati Dynastat jer će mala količina Dynastata prijeći u majčino mlijeko.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi uključujući Dynastat mogu Vam otežati da zatrudnite. Trebate reći svom liječniku ako planirate imati dijete ili imate problema kod pokušaja da zatrudnite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako zbog injekcije osjećate omaglicu ili umor, nemojte voziti ili upravljati strojevima dok se ponovno ne osjećate bolje.

Dynastat sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Dynastat

Dynastat će Vam davati liječnik ili medicinska sestra. Otopit će prašak prije nego što Vam daju injekciju, a ubrizgat će Vam tu otopinu u venu ili mišić. Injekcija se može dati brzo i izravno u venu ili u već postavljenu intravensku liniju (tanki cjevčica uvedena u venu), ili se može dati sporo i duboko u mišić. Dobivat ćete Dynastat samo tijekom kratkotrajnih razdoblja i samo za ublažavanje boli.

Obično se počinje dozom od 40 mg.

Možda ćete dobiti drugu dozu – ili od 20 mg ili od 40 mg – 6 do 12 sati nakon prve.

Nećete dobiti više od 80 mg u 24 sata.

U nekih se osoba može početi nižim dozama:

- osoba s jetrenim tegobama
- osoba s teškim bubrežnim tegobama
- bolesnika u dobi iznad 65 godina s tjelesnom težinom manjom od 50 kg
- osoba koje uzimaju flukonazol.

Ako se Dynastat primjenjuje s jakim lijekovima protiv boli (koji se zovu opioidni analgetici) kao što je morfij doza Dynastata bit će ista kao što je objašnjeno gore.

Ako ste dobili više Dynastata nego što ste smjeli možete osjetiti nuspojave koje su opisane za preporučene doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Dynastat i odmah obavijestite liječnika:

- ako razvijete osip ili ulceraciju na bilo kojem dijelu tijela (npr. koži, ustima, očima, licu, usnama ili jeziku) ili razvijete neke druge znakove alergijske reakcije kao što je kožni osip, oticanje lica, usana ili jezika, što može izazvati piskanje, otežano disanje ili gutanje – to se **rijetko** događa
- ako se stvaraju mjehurići ili ljušti koža – to se **rijetko** događa
- početak kožnih reakcija može nastati u bilo koje vrijeme, ali najčešće nastaje tijekom prvog mjeseca liječenja; zabilježena stopa tih događaja čini se većom uz valdekoksisib, lijek koji je sličan parekoksibu, u usporedbi s drugim COX-2 inhibitorima
- ako imate žuticu (koža i bjeloočnice imaju žutu boju)
- ako imate bilo kakve znakove krvarenja u želudac ili crijeva, kao što je crna stolica ili krvlju obojan crijevni sadržaj ili povraćanje krvi.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- promjena krvnog tlaka (povišenje ili sniženje)
- možete dobiti križobolju
- gležnjevi, noge i stopala mogu oticati (zadržavanje tekućine)
- možete osjećati utrnulost – koža Vam može izgubiti osjetljivost na dodir i bol
- možete povraćati, imati bol u želucu, probavne tegobe, zatvor, nadutost ili vjetrove
- pretrage mogu pokazati poremećenu funkciju bubrega
- možete osjetiti uznemirenost ili imati poteškoća sa usnivanjem
- omaglica
- postoji rizik od anemije – promjene broja crvenih krvnih stanica nakon operacije što može uzrokovati umor i nedostatak zraka
- možete dobiti grlobolju ili otežano disati (nedostatak zraka)
- može Vas svrbjeti koža
- možete mokriti manje nego obično.
- suhi alveolitis (upala i bol nakon vađenja zuba)
- pojačano znojenje
- niske razine kalija na krvnim pretragama

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- srčani udar
- postoji rizik od cerebrovaskularne bolesti, npr. moždanog udara ili prolaznog ishemijskog napadaja (prolazno smanjenje protoka krvi kroz mozak)/malog moždanog udara ili angine, ili začepljenja krvnih žila srca ili mozga
- krvni ugrušak u plućima
- pogoršanje povišenog krvnog tlaka
- ranice u probavnom sustavu, kronični povrat želučane kiseline
- usporen rad srca
- nizak krvni tlak kod stajanja
- krvne pretrage mogu pokazati poremećenu funkciju jetre
- mogu Vam lako nastajati modrice zbog niskog broja krvnih pločica
- kirurške rane mogu se inficirati, poremećen iscjedak iz kirurških rana
- promjena boje kože ili modrice
- komplikacije s cijeljenjem rana nakon operacija
- povišene razine šećera u krvi na krvnim pretragama
- bol na mjestu primjene injekcije ili reakcija na mjestu primjene injekcije
- osip ili odignuti osip sa svrbežom (koprivnjača)
- gubitak teka (apetita)
- bol u zglobovima

- visoke razine enzima u krvi na krvnim pretragama koje ukazuju na ozljedu ili stres za srce, mozak ili mišićno tkivo.
- suha usta
- mišićna slabost
- uhobolja
- neobični probavni zvukovi.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- osip ili ulceracije na nekom dijelu tijela (npr. koži, ustima, očima, licu, usnama ili jeziku) ili bilo koji drugi znakovi alergijske reakcije kao što je kožni osip, oticanje lica, usana i jezika, zviždanje, otežano disanje ili gutanje (potencijalno smrtonosno)
- oticanje, stvaranje mjehurića i ljuštenje kože
- akutno zatajenje bubrega
- hepatitis (upala jetre)
- upala jednjaka (ezofagusa)
- upala gušterače (može izazvati bol u trbuhu)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- kolaps zbog jakog sniženja krvnog tlaka
- zatajenje srca
- zatajenje bubrega
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- nedostatak zraka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dynastat

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu.

Preporučuje se primijeniti Dynastat što prije nakon miješanja s otapalom, iako ga se može čuvati ako se strogo pridržavate uputa na kraju upute o lijeku.

Otopina za injekciju mora biti bistra, bezbojna tekućina. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da **su prisutne čestice** u otopini za injekciju ili ako su prašak ili otopina promijenili boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dynastat sadrži

- Djelatna tvar je parekoksib (u obliku parekoksibnatrija). Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba, u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Kad se pripremi za primjenu s 2 ml otapala, dobije se 20 mg/ml parekoksiba. Kad se priprema za primjenu s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), Dynastat sadrži približno 0,44 mEq natrija po bočici.

- Drugi sastojci su:

natrijev hidrogenfosfat
fosfatna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Dynastat izgleda i sadržaj pakiranja

Dynastat je dostupan kao bijeli do gotovo bijeli prašak.

Prašak se nalazi u bočicama od bezbojnog stakla (5 ml) s čepom, zatvorenima ljubičastim „flip-off“ zatvaračem preko aluminijskog prstena.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

Proizvođač: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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 Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}><{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Doziranje. Preporučena doza je 40 mg primijenjena intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.), nakon koje se svakih 6 do 12 sati daje 20 mg ili 40 mg po potrebi, s time da ne smije premašiti 80 mg/dan. I.v. bolus injekcija može se dati brzo i izravno u venu ili postojeću i.v. liniju. I.m. injekciju mora se dati polako i duboko u mišić.

Kliničko je iskustvo u liječenju Dynastatom duljem od tri dana ograničeno.

Budući da se kardiovaskularni rizik koji nose specifični inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX-2) može povećati s dozom i trajanjem izloženosti, mora se primijeniti najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja.

Slučajevi teške hipotenzije ubrzo nakon primjene parekoksiba zabilježeni su iz iskustva s parekoksibom nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim od tih slučajeva nije bilo drugih znakova anafilaksije. Liječnik mora biti spreman liječiti tešku hipotenziju.

Primjena intramuskularnom (i.m.) ili intravenskom (i.v.) injekcijom. I.m. injekcija daje se sporo i duboko u mišić, a i.v. bolus injekcija može se dati brzo i izravno u venu ili u postojeću i.v. liniju.

Primjena osim i.v. i i.m.

Drugi načini primjene osim i.v. i i.m. (npr. intrartikularno ili intratekalno) nisu ispitani i stoga se ne smiju primjenjivati.

Otapala za rekonstituciju

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima. Mora se rekonstituirati s jednom od sljedećih otopina:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju; ili
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju.

Sljedeće otopine **ne smiju** se koristiti za rekonstituciju lijeka:

- Primjena Ringerovog laktata za injekciju ili glukoze od 50 mg/ml (5%) u Ringerovom laktatu za injekciju za rekonstituciju prouzročit će precipitaciju parekoksiba iz otopine te se stoga **ne** preporučuje.
- Primjena sterilne vode za injekciju ne preporučuje se za rekonstituciju, jer otopina koja se dobije **nije** izotonična.

Postupak rekonstitucije lijeka

Koristite se aseptičkom tehnikom za rekonstituciju liofiliziranog parekoksiba (u obliku parekoksibnatrija).

Bočica od 40 mg: Uklonite ljubičasti „flip-off“ zatvarač kako biste izložili središnji dio gumenog čepa bočice parekoksiba od 40 mg. Izvucite sterilnom iglom i štrcaljkom 2 ml prihvatljivog otapala i uvedite iglu kroz središnji dio gumenog čepa te prenesite otapalo u bočicu s 40 mg parekoksiba.

Potpuno otopite prašak u bočici laganim kružnim pokretima i pregledajte rekonstituirani lijek prije primjene.

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako je promijenila boju ili je zamućena ili ako se vide čestice.

Za jednokratnu primjenu treba izvući cijeli sadržaj bočice. Ako je potrebna doza niža od 40 mg, preostali lijek treba baciti.

Kompatibilnost otopine za i.v. liniju

Može doći do precipitacije kad se Dynastat kombinira u otopini s drugim lijekovima pa se stoga Dynastat ne smije miješati niti s jednim drugim lijekom, niti tijekom rekonstitucije niti tijekom injiciranja. U onih bolesnika u kojih se ista i.v. linija koristi za injiciranje drugog lijeka, linija se mora primjereno isprati prije i nakon injiciranja Dynastata otopinom poznate kompatibilnosti.

Nakon rekonstitucije prihvatljivim otapalima, Dynastat se smije ubrizgati samo i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kojima se daju sljedeće otopine:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Ne preporučuje se injicirati ga u i.v. liniju kojom se daje glukoza od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju ili druge i.v. tekućine koje nisu navedene u ovom dijelu, jer to može prouzročiti precipitaciju iz otopine.

Otopina je samo za jednokratnu primjenu i ne smije se čuvati u hladnjaku niti zamrzavati.

Pokazalo se da je rekonstituirana otopina kemijski i fizikalno stabilna do 24 sata na temperaturi od 25°C. Stoga se 24 sata mora smatrati najdužim rokom valjanosti rekonstituiranog lijeka. Međutim, zbog važnosti rizika od mikrobiološke infekcije lijekovima koji se injiciraju, rekonstituirana otopina mora se odmah primijeniti osim ako se rekonstitucija nije provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako ovi uvjeti nisu zadovoljeni, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dynastat 40 mg prašak i otopalo za otopinu za injekciju parekoksib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dynastat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dynastat
3. Kako primjenjivati Dynastat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dynastat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dynastat i za što se koristi

Dynastat sadrži djelatnu tvar parekoksib.

Dynastat se primjenjuje za kratkotrajno liječenje boli u odraslih nakon operacije. Pripada skupini lijekova koji se zovu COX-2 inhibitori (skraćenica za *inhibitore ciklooksigenaze-2*). Bol i oticanje ponekad su prouzročeni tvarima u tijelu koje se zovu *prostaglandini*. Dynastat djeluje tako što smanjuje količinu tih prostaglandina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dynastat

Nemojte primjenjivati Dynastat

- ako ste alergični na parekoksib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju (osobito ozbiljnu kožnu reakciju) na neki lijek
- ako ste imali alergijsku reakciju na skupinu lijekova koji se zovu "sulfonamidi" (npr. neki antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija)
- ako trenutno imate čir na želucu ili crijevima ili krvarite u želudac ili crijeva
- ako ste imali alergijsku reakciju na acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) ili na COX-2 inhibitore. Reakcije mogu uključivati piskanje u plućima (bronhospazam), jako začepljen nos, svrbež kože, osip ili oticanje lica, usana ili jezika; druge alergijske reakcije ili nosne polipe nakon primjene tih lijekova
- ako ste trudni više od 6 mjeseci
- ako dojite
- ako imate tešku bolest jetre
- ako imate upalu crijeva (ulcerozni kolitis ili Crohnovu bolest)
- ako imate zatajenje srca
- ako se spremate na operaciju srca ili operaciju arterija (uključujući bilo kakvu operaciju na srčanim arterijama)
- ako su Vam ustanovili srčanu bolest i/ili cerebrovaskularnu bolest, npr. ako ste imali srčani udar, moždani udar, mali moždani udar (TIA) ili začepljenje krvnih žila srca ili mozga ili operaciju zbog uklanjanja ili zaobilaženja mjesta začepljenja
- ako imate ili ste imali tegobe s cirkulacijom krvi (perifernu arterijsku bolest)

Ako nešto od navedenog vrijedi za Vas, ne smijete dobiti injekciju. **Odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.**

Upozorenja i mjere opreza

Nemojte primjenjivati Dynastat ako trenutno imate čir na želucu ili crijevima ili krvarate u probavni trakt.

Nemojte primjenjivati Dynastat ako imate tešku bolest jetre.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Dynastat:

- ako ste prethodno imali čir, krvarenje ili probušenje (perforaciju) probavnog trakta
- ako uzimate acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen)
- ako pušite ili pijete alkohol
- ako imate šećernu bolest
- ako imate anginu, krvne ugruške, povišen krvni tlak ili povišen kolesterol
- ako uzimate antitrombocitne lijekove
- ako Vam se zadržava tekućina u tijelu (edem)
- ako imate bolest jetre ili bubrega.
- ako ste dehidrirani – to se može dogoditi ako ste imali proljev ili povraćanje ili niste mogli piti tekućinu
- ako imate infekciju, jer može prikriti vrućicu (koja je znak infekcije)
- ako uzimate lijekove za smanjenje zgrušavanja krvi (npr. varfarin/antikoagulansi nalik varfarinu ili novi oralni lijekovi protiv zgrušavanja npr. apiksaban, dabigatran i rivaroksaban)
- ako koristite lijekove koji se zovu kortikosteroidi (npr. prednizon)
- ako koristite vrstu lijekova kojima se liječi depresija koji se zovu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin)

Dynastat može dovesti do povećanja krvnog tlaka ili pogoršanja već povišenog krvnog tlaka, što može rezultirati povećanjem nuspojava povezanih sa srčanim stanjima. Liječnik će Vam možda htjeti pratiti krvni tlak tijekom liječenja Dynastatom.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju dobivati Dynastat.

Drugi lijekovi i Dynastat

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Lijekovi ponekad mogu utjecati jedan na drugoga. Liječnik Vam može sniziti dozu Dynastata ili drugih lijekova, ili ćete možda morati uzimati neki drugi lijek. Osobito je važno da spomenete:

- acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) ili druge protuupalne lijekove
- flukonazol – primjenjuje se za liječenje gljivičnih infekcija
- ACE inhibitori, inhibitore angiotenzina II, beta blokatore i diuretike – primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka i srčanih bolesti
- ciklosporin ili takrolimus – primjenjuju se nakon presađivanja organa
- varfarin – ili drugi lijekovi nalik varfarinu koji se primjenjuju za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka uključujući novije lijekove kao što je apiksaban, dabigatran i rivaroksaban
- litij – primjenjuje se za liječenje depresije
- rifampicin – primjenjuje se kod bakterijskih infekcija
- antiaritmike – primjenjuju se za liječenje nepravilnih otkucaja srca
- fenitoin ili karbamazepin – primjenjuje se kod epilepsije
- metotreksat – primjenjuje se kod reumatoidnog artritisa i raka

- diazepam – primjenjuje se za smirenje i kod tjeskobe
- omeprazol – primjenjuje se za liječenje čireva

Trudnoća, dojenje i plodnost

- **Ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti**, obavijestite svog liječnika. Dynastat se ne preporučuje u prvih 6 mjeseci trudnoće, a ne smije se primati u zadnja tri mjeseca trudnoće.
- **Ako dojite**, ne smijete primati Dynastat jer će mala količina Dynastata prijeći u majčino mlijeko.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi uključujući Dynastat mogu Vam otežati da zatrudnite. Trebate reći svom liječniku ako planirate imati dijete ili imate problema kod pokušaja da zatrudnite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako zbog injekcije osjećate omaglicu ili umor, nemojte voziti ili upravljati strojevima dok se ponovno ne osjećate bolje.

Dynastat sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Dynastat

Dynastat će Vam davati liječnik ili medicinska sestra. Otopit će prašak prije nego što Vam daju injekciju, a ubrizgat će Vam tu otopinu u venu ili mišić. Injekcija se može dati brzo i izravno u venu ili u već postavljenu intravensku liniju (tanka cjevčica uvedena u venu), ili se može dati sporo i duboko u mišić. Dobivat ćete Dynastat samo tijekom kratkotrajnih razdoblja i samo za ublažavanje boli.

Obično se počinje dozom od 40 mg.

Možda ćete dobiti drugu dozu – ili od 20 mg ili od 40 mg – 6 do 12 sati nakon prve.

Nećete dobiti više od 80 mg u 24 sata.

U nekih se osoba može početi nižim dozama:

- osoba s jetrenim tegobama
- osoba s teškim bubrežnim tegobama
- bolesnika u dobi iznad 65 godina s tjelesnom težinom manjom od 50 kg
- osoba koje uzimaju flukonazol.

Ako se Dynastat primjenjuje s jakim lijekovima protiv boli (koji se zovu opioidni analgetici) kao što je morfij doza Dynastata bit će ista kao što je objašnjeno gore.

Ako ste dobili više Dynastata nego što ste smjeli možete osjetiti nuspojave koje su opisane za preporučene doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Dynastat i odmah obavijestite liječnika:

- ako razvijete osip ili ulceraciju na bilo kojem dijelu tijela (npr. koži, ustima, očima, licu, usnama ili jeziku) ili razvijete neke druge znakove alergijske reakcije kao što je kožni osip, oticanje lica, usana ili jezika, što može izazvati piskanje, otežano disanje ili gutanje – to se **rijetko** događa
- ako se stvaraju mjehurići ili ljušti koža – to se **rijetko** događa
- početak kožnih reakcija može nastati u bilo koje vrijeme, ali najčešće nastaje tijekom prvog mjeseca liječenja; zabilježena stopa tih događaja čini se većom uz valdekoksib, lijek koji je sličan parekoksibu, u usporedbi s drugim COX-2 inhibitorima
- ako imate žuticu (koža i bjeloočnice imaju žutu boju)
- ako imate bilo kakve znakove krvarenja u želudac ili crijeva, kao što je crna stolica ili krvlju obojan crijevni sadržaj ili povraćanje krvi.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- promjena krvnog tlaka (povišenje ili sniženje)
- možete dobiti križbolju
- gležnjevi, noge i stopala mogu oticati (zadržavanje tekućine)
- možete osjećati utrnulost – koža Vam može izgubiti osjetljivost na dodir i bol
- možete povraćati, imati bol u želucu, probavne tegobe, zatvor, nadutost ili vjetrove
- pretrage mogu pokazati poremećenu funkciju bubrega
- možete osjetiti uznemirenost ili imati poteškoća sa usnivanjem
- omaglica
- postoji rizik od anemije – promjene broja crvenih krvnih stanica nakon operacije što može uzrokovati umor i nedostatak zraka
- možete dobiti grlobolju ili otežano disati (nedostatak zraka)
- može Vas svrbjeti koža
- možete mokriti manje nego obično.
- suhi alveolitis (upala i bol nakon vađenja zuba)
- pojačano znojenje
- niske razine kalija na krvnim pretragama

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- srčani udar
- postoji rizik od cerebrovaskularne bolesti, npr. moždanog udara ili prolaznog ishemijskog napadaja (prolazno smanjenje protoka krvi kroz mozak)/malog moždanog udara ili angine, ili začepljenja krvnih žila srca ili mozga
- krvni ugrušak u plućima
- pogoršanje povišenog krvnog tlaka
- ranice u probavnom sustavu, kronični povrat želučane kiseline
- usporen rad srca
- nizak krvni tlak kod stajanja
- krvne pretrage mogu pokazati poremećenu funkciju jetre
- mogu Vam lako nastajati modrice zbog niskog broja krvnih pločica
- kirurške rane mogu se inficirati, poremećen iscedak iz kirurških rana
- promjena boje kože ili modrice
- komplikacije s cijeljenjem rana nakon operacija
- povišene razine šećera u krvi na krvnim pretragama
- bol na mjestu primjene injekcije ili reakcija na mjestu primjene injekcije
- osip ili odignuti osip sa svrbežom (koprivnjača)
- gubitak teka (apetita)
- bol u zglobovima
- visoke razine enzima u krvi na krvnim pretragama koje ukazuju na ozljedu ili stres za srce, mozak ili mišićno tkivo.

- suha usta
- mišićna slabost
- uhobolja
- neobični probavni zvukovi.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

- osip ili ulceracije na nekom dijelu tijela (npr. koži, ustima, očima, licu, usnama ili jeziku) ili bilo koji drugi znakovi alergijske reakcije kao što je kožni osip, oticanje lica, usana i jezika, zviždanje, otežano disanje ili gutanje (potencijalno smrtonosno)
- oticanje, stvaranje mjehurića i ljuštenje kože
- akutno zatajenje bubrega
- hepatitis (upala jetre)
- upala jednjaka (ezofagusa)
- upala gušterače (može izazvati bol u trbuhu)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- kolaps zbog jakog sniženja krvnog tlaka
- zatajenje srca
- zatajenje bubrega
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- nedostatak zraka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dynastat

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu.

Preporučuje se primijeniti Dynastat što prije nakon miješanja s otapalom, iako ga se može čuvati ako se strogo pridržavate uputa na kraju Upute.

Otopina za injekciju mora biti bistra, bezbojna tekućina. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da **su prisutne čestice** u otopini za injekciju ili ako su prašak ili otopina promijenili boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dynastat sadrži

- Djelatna tvar je parekoksib (u obliku parekoksibnatrija). Jedna bočica sadrži 40 mg parekoksiba, u obliku 42,36 mg parekoksibnatrija. Kad se pripremi za primjenu s 2 ml otapala, dobije se 20 mg/ml parekoksiba. Kad se priprema za primjenu s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%), Dynastat sadrži približno 0,44 mEq natrija po bočici.

- Drugi sastojci su:
Prašak
natrijev hidrogenfosfat
fosfatna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Otapalo
natrijev klorid
kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

Kako Dynastat izgleda i sadržaj pakiranja

Dynastat je dostupan kao bijeli do gotovo bijeli prašak.

Prašak se nalazi u bočicama od bezbojnog stakla (5 ml) s čepom, zatvorenima ljubičastim „flip-off“ zatvaračem preko aluminijskog prstena.

Otapalo se nalazi u ampulama (2 ml) od bezbojnog neutralnog stakla.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

Proizvođač: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}><{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Doziranje. Preporučena doza je 40 mg primijenjena intravenski (i.v.) ili intramuskularno (i.m.), nakon koje se svakih 6 do 12 sati daje 20 mg ili 40 mg po potrebi, s time da ne smije premašiti 80 mg/dan. I.v. bolus injekcija može se dati brzo i izravno u venu ili postojeću i.v. liniju. I.m. injekciju mora se dati polako i duboko u mišić.

Kliničko je iskustvo u liječenju Dynastatom duljem od tri dana ograničeno.

Budući da se kardiovaskularni rizik koji nose specifični inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX-2) može povećati s dozom i trajanjem izloženosti, mora se primjeniti najniža učinkovita doza tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja.

Slučajevi teške hipotenzije ubrzo nakon primjene parekoksiba zabilježeni su iz iskustva s parekoksibom nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim od tih slučajeva nije bilo drugih znakova anafilaksije. Liječnik mora biti spreman liječiti tešku hipotenziju.

Primjena intramuskularnom (i.m.) ili intravenskom (i.v.) injekcijom. I.m. injekcija daje se sporo i duboko u mišić, a i.v. bolus injekcija može se dati brzo i izravno u venu ili u postojeću i.v. liniju.

Primjena osim i.v. i i.m.

Drugi načini primjene osim i.v. i i.m. (npr, intrartikularno ili intratekalno) nisu ispitani i stoga se ne smiju primjenjivati.

Otapala za rekonstituciju lijeka

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima. Mora se rekonstituirati s jednom od sljedećih otopina:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju; ili
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju.

Sljedeće otopine **ne smiju** se koristiti za rekonstituciju lijeka:

- Primjena Ringerovog laktata za injekciju ili glukoze od 50 mg/ml (5%) u Ringerovom laktatu za injekciju za rekonstituciju prouzročit će precipitaciju parekoksiba iz otopine te se stoga **ne** preporučuje.
- Primjena sterilne vode za injekciju ne preporučuje se za rekonstituciju, jer otopina koja se dobije **nije** izotonična.

Postupak rekonstitucije lijeka

Koristite se aseptičkom tehnikom za rekonstituciju liofiliziranog parekoksiba (u obliku parekoksibnatrija).

Bočica od 40 mg: Uklonite ljubičasti “flip-off“ zatvarač kako biste izložili središnji dio gumenog čepa bočice parekoksiba od 40 mg. Izvucite sterilnom iglom i štrcaljkom 2 ml prihvatljivog otapala i uvedite iglu kroz središnji dio gumenog čepa te prenesite otapalo u bočicu s 40 mg parekoksiba.

Potpuno otopite prašak u bočici laganim kružnim pokretima i pregledajte rekonstituirani lijek prije primjene.

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako je promijenila boju ili je zamućena ili ako se vide čestice.

Za jednokratnu primjenu treba izvući cijeli sadržaj bočice. Ako je potrebna doza niža od 40 mg, preostali lijek treba baciti.

Kompatibilnost otopine za i.v. liniju

Može doći do precipitacije kad se Dynastat kombinira u otopini s drugim lijekovima pa se stoga Dynastat ne smije miješati niti s jednim drugim lijekom, niti tijekom rekonstitucije niti tijekom injiciranja. U onih bolesnika u kojih se ista i.v. linija koristi za injiciranje drugog lijeka, linija se mora primjereno isprati prije i nakon injiciranja Dynastata otopinom poznate kompatibilnosti.

Nakon rekonstitucije prihvatljivim otapalima, Dynastat se smije ubrizgati samo i.v. ili i.m. ili u i.v. linije kojima se daju sljedeće otopine:

- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju/infuziju;
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju;
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 50 mg/ml (5%) za injekciju/infuziju; ili
- otopina Ringerovog laktata za injekciju.

Ne preporučuje se injicirati ga u i.v. liniju kojom se daje glukoza od 50 mg/ml (5%) u otopini Ringerovog laktata za injekciju ili druge i.v. tekućine koje nisu navedene u ovom dijelu, jer to može prouzročiti precipitaciju iz otopine.

Otopina je samo za jednokratnu primjenu i ne smije se čuvati u hladnjaku niti zamrzavati.

Pokazalo se da je rekonstituirana otopina kemijski i fizikalno stabilna do 24 sata na temperaturi od 25°C. Stoga se 24 sata mora smatrati najdužim rokom valjanosti rekonstituiranog lijeka. Međutim, zbog važnosti rizika od mikrobiološke infekcije lijekovima koji se injiciraju, rekonstituirana otopina mora se odmah primijeniti osim ako se rekonstitucija nije provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako ovi uvjeti nisu zadovoljeni, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali iznositi dulje od 12 sati na temperaturi od 25°C.