

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dynastat 40 mg por oldatos injekcióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg parekoxibot tartalmaz (42,36 mg parekoxib-nátrium formájában) injekciós üvegenként. Feloldás után a parekoxib koncentrációja 20 mg/ml. A por oldata 2 milliliterenként 40 mg parekoxibot tartalmaz.

### Ismert hatású segédanyagok:

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatban történt feloldás után a Dynastat kb. 0,44 mmol nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér vagy törtfehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Posztoperatív fájdalom rövid idejű kezelésére felnőtteknél.

Szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2) gátló minden egyes beteg esetében a teljeskörű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Az ajánlott adag 40 mg intravénásan (iv.) vagy intramuscularisan (im.) adva, szükség esetén 6-12 óránként további 20 vagy 40 mg adható. A napi adag ne haladja meg a 80 mg-ot.

Mivel a specifikus COX-2-gátlók cardiovascularis kockázata az adaggal és az expozíció idejével emelkedhet, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatásos napi dózist kell alkalmazni. Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

#### Egyidejű alkalmazása opioid analgetikumokkal

Opioid analgetikumok egyidejűleg alkalmazhatók a fenti bekezdésben leírtak szerint adagolt parekoxibbal. Az összes klinikai vizsgálatban a parekoxibot fix időintervallumokban alkalmazták, míg az opioidokat szükség szerint adták.

#### Idősek

Idős betegek esetén ( $\geq 65$  év) általában nem szükséges az adagolást módosítani. Azonban, ha a beteg testtömege nem éri el az 50 kg-ot, a szokásos Dynastat-adag felével kell kezdeni a kezelést, és a napi maximális adag 40 mg-nál ne legyen több (lásd 5.2 pont).

### Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-érték  $\geq 10$ ) szenvedő betegek esetében nincs klinikai tapasztalat, ezért alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh-érték: 5-6) általában nem szükséges az adagolást módosítani. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-érték: 7-9) az ajánlott Dynastat-dózis felével, elővigyázatossággal kell elkezdni a kezelést, és a napi maximális adagot 40 mg-ra kell csökkenteni.

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő, vagy folyadékretencióra hajlamos betegeknél a parekoxibot a lehető legkisebb javasolt adagban (20 mg) kell elkezdni és a beteg vesefunkcióit szorosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont). A farmakokinetika alapján enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása.

### Gyermekek és serdülők

A parekoxib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Ezért a parekoxib alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

### Az alkalmazás módja

Az iv. bolus injekció beadható gyors ütemben közvetlenül a vénába, vagy egy, már bekötött infúzióba. Az im. injekciót lassan kell adagolni, mélyen az izomba. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pontban.

Precipitáció következhet be, ha a Dynastat-ot más gyógyszert tartalmazó oldattal elegyítik, ezért a Dynastat-ot tilos bármilyen más gyógyszerrel keverni, mind a feloldása, mind az alkalmazása során. Azoknál a betegeknél, akiknél ugyanaz az intravénás szerelék használatos egy másik gyógyszer beadására is, a szerelék a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilis.

A megfelelő oldószerrel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió;
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió;
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

**Nem** ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció vagy más, fent nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Bármilyen súlyos allergiás gyógyszerreakció a kórtörténetben, különös tekintettel a bőrreakciókra, mint például Stevens–Johnson-szindróma, gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS-szindróma), toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme vagy ismert szulfonamid-túlérzékenységgel rendelkező betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Aktív peptikus fekélybetegség vagy gastrointestinalis (GI) vérzés.

Ha acetilszalicilsav, illetve nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a szelektív COX-2-gátlókat, szedését követően a betegnél bronchospasmus, akut rhinitis, orrpolip, angioneurotikus oedema, urticaria vagy más allergiás típusú reakció lépett fel.

A terhesség harmadik trimesztere vagy szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Súlyos májkárosodás (szérumalbumin <25 g/l vagy Child–Pugh-érték ≥10).

Gyulladásos bélbetegség.

Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).

Posztoperatív fájdalom kezelése coronaria bypass graft (CABG) műtétet követően (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Fogászati, ortopédiai, gynaecologiai beavatkozásokkal (többnyire hysterectomia), valamint coronaria bypass graft műtétekkel kapcsolatos vizsgálatok folytak a Dynastat-tal. Korlátozott mennyiségű a tapasztalat másfajta, pl. gastrointestinalis vagy urológiai műtétek terén (lásd 5.1 pont).

Az iv. és im. alkalmazáson kívül más alkalmazási módokat (pl. intraarticularis, intrathecalis) nem vizsgálták, azok nem alkalmazhatók.

A fokozott nemkívánatos hatások lehetősége miatt nagyobb parekoxib-dózisok, más COX-2-gátló- vagy nemszteroidgyulladásgátló-dózisok esetén a parekoxibbal kezelt betegeket újra kell vizsgálni az adagemeléskor, és a hatékonyság növekedésének hiányában más terápiás lehetőségeket kell megfontolni (lásd 4.2 pont). Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik alább említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni, és megfontolandó a parekoxib-kezelés felfüggesztése.

##### Szív- és érrendszer

A COX-2-gátlók tartós szedése a cardiovascularis és thromboticus nemkívánatos események fokozott kockázatával járt. Az egyszeri adaghoz kapcsolódó kockázat pontos mértékét még nem állapították meg, valamint a fokozott kockázattal járó kezelés pontos időtartamát sem.

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet parekoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

Megfelelő intézkedéseket kell tenni, és a parekoxib-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni, ha ezen betegek specifikus tünetei klinikailag bizonyítottan rosszabbodnak. Dynastat-ot nem vizsgálták a coronaria bypass graft (CABG) műtéteken kívül egyéb cardiovascularis revaszkularizációs beavatkozások során. A CABG-műtéteken kívüli egyéb műtéti beavatkozások során végzett klinikai vizsgálatokba csak az American Society of Anaesthesiology (ASA) szerinti I-III fizikai státuszú betegeket vontak be.

##### Acetilszalicilsav és egyéb nem-szteroid gyulladásgátlók

Mivel a thrombocyta-funkcióra a COX-2-gátlók nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocyta-gátló kezelést nem szabad leállítani (lásd az 5.1 pont). Warfarin és más orális antikoagulánsok valamint Dynastat együttdadásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.5 pont). A parekoxib egyidejű alkalmazása egyéb, nem aszpirin-típusú nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel kerülendő.

A Dynastat-kezelés elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit (lásd 5.1 pont). Nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásával kapcsolatban egyedülálló esetekben, valamint Dynastat-tal végzett

nem klinikai vizsgálatok (lásd 5.3 pont) során a légyszínfertőzések súlyosbodását írták le. Műtéten átesett, Dynastat-ot kapó betegeknél ezért gondosan figyelni kell a műtési seb fertőződésének jeleit.

### Gyomor és bélrendszer

Parekoxibbal kezelt betegeknél a gastrointestinalis (GI) rendszer felső részén jelentkező komplikációk (perforáció, fekély vagy vérzés) fordultak elő, néhány köztük végzetes kimenetellel. Kellő körültekintés javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által okozott komplikációk jelentkezése szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősek, vagy akiknek kórtörténetében gyomor-bél rendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepel, illetve az egyidejűleg acetilszalicilsavat szedő betegek. A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerosztályt emellett szintén kapcsolatba hozták GI komplikációkkal, amikor együttesen alkalmazták glükokortikoidokkal, szelektív szerotoninviszavétel-gátlókkal, egyéb thrombocytá-aggregáció-gátlókkal, más nem-szteroid gyulladásgátlókkal, illetve ha a beteg alkoholt fogyasztott. Tovább nő a gyomor-bél rendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bél rendszeri fekély vagy más gyomor-bél rendszeri szövődmények) kockázata, ha a parekoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg adják.

### Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, beleértve az erythema multiformét, az exfoliatív dermatitist, a Stevens–Johnson-szindrómát, (néhány esetben halálos kimenetellel) jelentettek parekoxibot szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül. Továbbá, halálos kimenetelű toxikus epidermális necrolysis eseteit jelentették valdekoxibot (parekoxib aktív metabolitja) szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül, és ez a parekoxib esetén sem zárható ki (lásd 4.8 pont). A celekoxib és valdekoxib expozíciójával összefüggésben jelentett egyéb, súlyos bőrreakciók alapján a parekoxib-expozíció során előfordulhat DRESS-szindróma. Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszában vannak kitéve ezen reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető.

A kezelőorvosnak megfelelő lépéseket kell tennie a terápia alatt előforduló bármilyen súlyos bőrreakció monitorozására. Ajánlott, hogy a beteg azonnal értesítse a kezelőorvosát bármilyen kialakuló bőrelváltozásról.

A parekoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor. Súlyos bőrreakciók fordulhatnak elő nem-szteroid gyulladásgátlókkal – köztük szelektív COX-2-gátlókkal – történő kezelés során, csakúgy mint más gyógyszerekkel. A bőrt érintő súlyos események jelentett gyakorisága ugyanakkor nagyobb valdekoxib (a parekoxib aktív metabolitja), mint más, szelektív COX-2-gátlók esetében. Ismert szulfonamid-allergia esetén nagyobb lehet a bőrtünetek kialakulásának kockázata (lásd 4.3 pont). A betegek ismert szulfonamid-allergia hiányában is veszélyeztetettek lehetnek súlyos bőrreakciók kockázatának szempontjából.

### Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókról (anafilaxia és angiooedema) számoltak be a valdekoxib és a parekoxib forgalomba kerülését követően (lásd 4.8 pont). Ezen reakciók közül néhány a szulfonamid-túlérzékeny betegeknél fordult elő (lásd 4.3 pont). A parekoxib-kezelést a túlérzékenységi tünetek megjelenésekor azonnal meg kell szakítani.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során súlyos hypotensio eseteiről számoltak be nem sokkal a parekoxib beadását követően. Az esetek némelyike az anaphylaxia egyéb tünetei nélkül jelentkezett. A kezelőorvosnak felkészültnek kell lennie a súlyos hypotensio kezelésére.

### Folyadékretenció, oedema, vese

A prosztaglandinszintézis gátló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, a parekoxibot szedő betegek egy részénél folyadékretenciót és oedemát figyeltek meg. Ezért a parekoxib elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a betegeknél, akiknek a szívműködése károsodott, akiknél korábban már meglévő oedema vagy olyan egyéb állapot áll fenn, amely folyadékretencióra hajlamosít vagy melyet a folyadékretenció súlyosbít, beleértve a diuretikum-kezelésben részesülőket vagy azokat, akik egyéb

okból a hypovolaemia kockázatának vannak kitéve. Ha ezeknél a betegeknél az állapotromlás klinikai igazolást nyer, megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a parekoxib abbahagyását.

Akut veseelégtelenséget jelentettek parekoxibot szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül (lásd 4.8 pont). Mivel a prosztaglandinszintézis gátlása a vesefunkció romlását és folyadékretenciót okozhat, körültekintéssel adható a Dynastat vesekárosodott (lásd 4.2 pont) vagy hypertoniában szenvedő betegeknél, vagy azoknak, akiknél a csökkent szív- vagy májfunkció vagy más predisponáló állapot miatt folyadékretenció léphet fel.

Elővigyázatosság szükséges a Dynastat-terápia megkezdésekor, ha a beteg dehidrált. Ilyen esetben a Dynastat-kezelés megkezdése előtt a beteg rehidrációja javasolt.

### Hypertonia

Mint minden nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer, a parekoxib újonnan kialakuló hypertoniához vagy a korábban már meglévő hypertonia súlyosbodásához vezethet, melyek bármelyike hozzájárulhat a cardiovascularis események gyakoribb előfordulásához. A parekoxib elővigyázatossággal alkalmazandó a hypertoniában szenvedő betegeknél. A vérnyomást a parekoxib-kezelés kezdetén és a kezelés alatt szorosan ellenőrizni kell. Ha a vérnyomás jelentősen megemelkedik, alternatív kezelést kell mérlegelni.

### Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh-érték: 7-9) esetén a Dynastat-kezelést kellő körültekintéssel kell végezni (lásd 4.2 pont).

### Alkalmazás orális antikoagulánsokkal

A nem-szteroid gyulladásgátlók és orális antikoagulánsok egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát. Az orális antikoagulánsok közé tartoznak a warfarin/kumarin-típusú, valamint az újabb orális antikoagulánsok (pl. apixabán, dabigatrán és rivaroxabán) (lásd 4.5 pont).

### Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás interakciók

Warfarint, vagy más orális antikoagulánst szedő betegek esetében monitorozni kell az antikoaguláns terápiát, különösen a Dynastat-kezelés megkezdését követő első napokban, mivel ezen betegeknél a vérzéses szövödmények kockázata fokozott. Ezért orális antikoaguláns-kezelésben részesülő betegek prothrombinidejét (INR) szorosan monitorozni kell, főként a parekoxib-terápia kezdetének első napjaiban, illetve ha a parekoxib adagja módosul (lásd 4.4 pont).

A Dynastat nem befolyásolta az acetilszalicilsav által mediált thrombocytá-aggregáció-gátlást vagy vérzési időt. A klinikai vizsgálatok szerint a Dynastat adható együtt kisdózisú ( $\leq 325$  mg) acetilszalicilsavval. A benyújtott vizsgálatokban, más nem-szteroid gyulladásgátlókhöz hasonlóan, kis dózisú acetilszalicilsav egyidejű adásakor a parekoxib önmagában való adásához képest a gyomor-bél rendszeri vérzések vagy más gastrointestinalis komplikációk fokozott kockázatát észlelték (lásd 5.1 pont).

Heparinnal együtt adott parekoxib nem befolyásolta a heparin farmakodinamikáját (az aktivált parciális thromboplastin időt), összehasonlítva az önmagában adogolt heparinnal.

A prosztaglandinoknak a nem-szteroid gyulladásgátlók – köztük a COX-2-gátlók – általi gátlása csökkentheti az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók és diuretikumok hatását. Ezt a kölcsönhatást figyelembe kell venni olyan betegek esetében, akik a parekoxibot ACE-gátlókkal, angiotenzin II-antagonistákkal, béta-blokkolókkal vagy diuretikumokkal egyidejűleg kapják.

Idős, volumenhiányos betegeknel (köztük a diuretikus kezelést kapó betegek) vagy károsodott vesefunkciójú betegeknel, a nem-szteroid gyulladásgátló készítmények (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2-gátlókat (COX-2-gátlók) is, ACE-gátlókkal vagy angiotenzin II-antagonistákkal történő együttes alkalmazása a vesefunkció további romlását okozhatja, az esetleges akut veseelégtelenséget is beleértve. Ezek a hatások általában reverzibilisek.

Ezért ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni. Biztosítani kell a betegek megfelelő hidrálását, továbbá az egyidejű kezelés elején, és később is rendszeresen fel kell mérni, hogy szükség van-e a vesefunkció monitorozására.

Úgy tűnik, a nem-szteroid gyulladásgátlók ciklosporinnal vagy takrolimusszal együtt adva növelik a ciklosporin és a takrolimusz nefrotoxikus hatását a nem-szteroid gyulladásgátlók renális prosztaglandinokra kifejtett hatása miatt. A parekoxib ezen gyógyszerek bármelyikével való együttadásakor a vesefunkciót monitorozni kell.

A Dynastat alkalmazható egyidejűleg opioid fájdalomcsillapítókkal. Klinikai vizsgálatokban a szükség szerint alkalmazott opioidok iránti napi igény jelentősen csökkent a parekoxib egyidejű alkalmazásakor.

#### Más gyógyszerek hatásai a parekoxib (vagy az aktív metabolit, valdekokib) farmakokinetikájára

A parekoxib hidrolízis útján gyorsan az aktív metabolit valdekokibra bomlik. Vizsgálatokkal kimutatták, hogy a valdekokib emberben elsősorban a CYP3A4 és a 2C9 izoenzimek útján metabolizálódik.

A valdekokib plazmaexpozíciója emelkedett (az AUC-érték 62%-kal, a  $C_{max}$ -érték 19%-kal) flukonazollal (elsősorban CYP2C9-inhibitor) való együttadásakor. Ez azt jelenti, hogy a parekoxib adagját csökkenteni kell, ha a beteg flukonazol-kezelésben részesül.

Ugyanígy emelkedett a valdekokib plazmaexpozíciója (AUC-érték 38%-kal, illetve  $C_{max}$ -érték 24%-kal) ketokonazollal (CYP3A4-inhibitor) való együttadásakor, azonban dózismódosításra általában nincs szükség a beteg egyidejű ketokonazol-kezelése esetén.

Az enzimindukció hatását nem tanulmányozták. A valdekokib metabolizmusa nőhet, ha vele együtt enziminduktorokat adnak, mint például rifampicint, fenitoint, karbamazepint vagy dexametazont.

#### Parekoxib (vagy aktív metabolitja, a valdekokib) hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Valdekokib-kezelés során (40 mg naponta kétszer 7 napon át) a dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát) plazmakoncentrációja 3-szorosára emelkedett. Ezért a Dynastat-ot kellő körültekintéssel kell együttesen adagolni azokkal a gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy ennek az enzimnek szubsztrátjai és szűk terápiás sávval rendelkeznek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol).

Naponta egyszeri 40 mg-os omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) plazmaexpozíciója 46%-kal emelkedett egyidejű, naponta kétszeri 40 mg valdekokib 7 napig tartó adagolása mellett, míg a valdekokib plazmaexpozíciója változatlan maradt. Ez az eredmény azt jelzi, hogy bár a valdekokib nem metabolizálódik a CYP2C19 révén, ugyanakkor gátolhatja ezt az izoenzimet. Ezért a Dynastat elővigyázatossággal adandó olyan gyógyszerekkel, amelyekről tudott, hogy a CYP2C19 szubsztrátjai (pl. fenitoin, diazepam vagy imipramin).

Két, rheumatoid arthritises betegeken végzett farmakokinetikai interakciós vizsgálatban a stabil hetenkénti metotrexát-dózis (5–20 mg/hét, egyszeri orális vagy intramuscularis dózisban) melletti *per os* valdekokib (10 mg naponta kétszer vagy 40 mg naponta kétszer) egyáltalán nem, vagy csak kismértékben befolyásolta a metotrexát egyensúlyi plazmakoncentrációját. Körültekintéssel kell azonban eljárni, amikor a metotrexátot nem-szteroid gyulladásgátlókkal egyidejűleg alkalmazzák, mert a nem-szteroid gyulladásgátlók növelhetik a metotrexát plazmaszintjét. Parekoxib és metotrexát együttes alkalmazásakor a metotrexát-függő toxicitás megfelelő monitorozását fontolóra kell venni.

Valdekokib (napi kétszeri 40 mg 7 napon át) és lítium együttadásakor szignifikáns mértékben csökkent a lítium-szérum-clearance (25%-kal), a vese-clearance (30%-kal), és 34%-kal nőtt a

lítiumexpozíció a lítium önmagában való adásához képest. A lítium szérumkoncentrációját szigorúan monitorozni kell a parekoxib-terápia megkezdésekor vagy a dózis változtatásakor.

Glibenklamid (CYP3A4-szubsztrát) együttadása valdekokixibbal nem okozott változást sem a glibenklamid farmakokinetikájában (expozíció), sem farmakodinámiájában (vércukor- és inzulinszint).

#### Injekciós anesztetikumok

Propofollal (CYP2C9-szubsztrát) vagy midazolámmal (CYP3A4-szubsztrát) együtt alkalmazott iv. 40 mg parekoxib nem befolyásolta az iv. propofol vagy iv. midazolám farmakokinetikai (metabolizmus és expozíció) vagy farmakodinamikai (EEG-hatások, pszichomotoros tesztek, felébredés az altatásból) paramétereit. Továbbá a valdekokixibnak nem volt klinikailag szignifikáns hatása a *per os* alkalmazott midazolám hepatikus vagy intestinalis, CYP3A4 által mediált metabolizmusára sem. Intravénásan adott 40 mg parekoxib nem fejtett ki szignifikáns hatást sem az iv. fentanil, sem az iv. alfentanil (CYP3A4-szubsztrátok) farmakokinetikájára.

#### Inhalációs anesztetikumok

Nem végeztek formális interakciós vizsgálatokat. Azokban a sebészeti vizsgálatokban, ahol a parekoxibot műtét előtt alkalmazták, nem volt megfigyelhető farmakodinámiás interakció sem dinitrogén-oxid, sem izoflurán alkalmazásakor a parekoxibot kapó betegnél (lásd 5.1 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A parekoxib vélhetően súlyos veleszületett rendellenességet okoz, ha a terhesség utolsó trimeszterében alkalmazzák, mivel mint a prosztaglandinszintézis más ismert gátlói, a ductus arteriosus idő előtti záródását vagy uterus inertiát idézhet elő (lásd 4.3, 5.1 és 5.3 pont).

Az NSAID-ok alkalmazása a terhesség második vagy harmadik trimeszterében magzati vesediszfunkciót okozhat, ami a magzatvíz mennyiségének csökkenését vagy súlyos esetekben oligohydramniont eredményezhet. Ez a hatás röviddel a kezelés megkezdése után jelentkezhet, és a kezelés abbahagyását követően általában reverzibilis. Az NSAID-ot szedő terhes nőknél a magzatvíz mennyiségét gondosan monitorozni kell.

A Dynastat ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Terhesség során történő vagy szülés közbeni parekoxib-alkalmazásról nem állnak rendelkezésre megfelelő klinikai adatok. A prosztaglandinszintézis gátlása azonban hátrányosan befolyásolhatja a terhességet. Epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a terhesség korai szakaszában alkalmazott prosztaglandinszintézis-gátlók növelik a spontán vetélés kockázatát. Állatoknak adott prosztaglandinszintézis-gátlókról, köztük a parekoxibról kimutatták, hogy növelik a pre- és a posztimplantációs veszteséget és az embryo-foetalis letalitást (lásd 5.1 és 5.3 pont). A terhesség első és második trimeszterében a Dynastat nem adható, csak ha egyértelműen szükséges.

#### Szoptatás

Császármetszés után a szoptató nőknek adott egyetlen adag parekoxib, a parekoxib és aktív metabolitja, a valdekokixib viszonylag kis mennyiségben történő átjutását eredményezte a humán anyatejbe, és ez a csecsemő számára viszonylag alacsony dózist jelent (a testtömegre korrigált anyai dózis körülbelül 1%-a). Dynastat-ot nem szabad szoptató nőknek adni (lásd 4.3 pont).

#### Termékenység

A Dynastat, mint bármely más ismert ciklooxygenáz-/prostaglandinszintézis-gátló, nem javasolt olyan nőknek, akik teherbe kívánnak esni (lásd 4.3, 5.1 és 5.3 pont).

Hatásmechanizmusuk alapján, az NSAID-ok késleltethetik vagy megakadályozhatják a tüszőrepedést, amely néhány nő esetén reverzibilis terméketlenséggel járt. Azoknál a nőknél, akik nehezen esnek teherbe, vagy terméketlenségük kivizsgálása folyamatban van, fontolóra kell venni az NSAID-ok, köztük a Dynastat megvonását.



#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Azok a betegek, akik rossz közérzetet, szédülést vagy álmoságot tapasztalnak a Dynastat alkalmazása után, tartózkodjanak a gépkocsivezetéstől és a gépek kezelésétől.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Dynastat leggyakoribb mellékhatása a hányinger. A legsúlyosabb mellékhatások nem gyakran vagy ritkán jelentkeznek, ezek közé tartoznak a cardiovascularis események, mint a myocardialis infarctus és a súlyos hypotensio, valamint a túlérzékenységi reakciók, mint az anaphylaxia, angiooedema és súlyos bőrreakciók. Coronaria bypass graft műtéten átesett, Dynastat-ot kapó betegeknél nagyobb a kockázata az olyan mellékhatásoknak, mint például a cardiovascularis/thromboemboliás események (köztük myocardialis infarctus, stroke/TIA, tüdőembólia és a mélyvénás thrombosis; lásd 4.3 és 5.1 pont), mély sebészi fertőzések és sternalis sebgyógyulási szövődmények.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A következő mellékhatásokat olyan betegeknél jelentették, akik parecoxibot kaptak (N = 5402) 28, placebokontrollos klinikai vizsgálatban. A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a „gyakoriság nem ismert” oszlopban kerültek felsorolásra, mivel a rendelkezésre álló adatokból a megfelelő gyakoriságok nem állapíthatók meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások a MedDRA-terminológiának megfelelően, csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<b>Mellékhatás-gyakorisági kategóriák</b>				
<i>Nagyon gyakori</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Gyakori</i> ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	<i>Nem gyakori</i> ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	<i>Ritka</i> ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ )	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i>				
	Pharyngitis, osteitis alveolaris (száraz fogmeder)	rendellenes serosus váladékozás a sternalis sebekből, sebfertőzés		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>				
	Postoperatív anaemia	Thrombocytopenia		
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>				
			Anaphylactoid reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>				
	Hypokalaemia	Hyperglykaemia, anorexia		
<i>Pszichiátriai kórképek</i>				
	Agitatio, insomnia			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>				
	Hypaesthesia, szédülés	Cerebrovascularis megbetegedés		

<b>Mellékhatás-gyakorisági kategóriák</b>				
<i>Nagyon gyakori</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Gyakori</i> ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	<i>Nem gyakori</i> ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )	<i>Ritka</i> ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>				
		Fülfájás		
<i>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</i>				
		Myocardialis infarctus, bradycardia		A keringés összeomlása, pangásos szívelégtelenség, tachycardia
<i>Érbetegségek és tünetek</i>				
	Hypertensio, hypotensio	Hypertonia (súlyosbodó), orthostaticus hypotensio		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>				
	Légzési elégtelenség	Tüdőembólia		Dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Hányinger	Hasi fájdalom, hányás, constipatio, dyspepsia, flatulentia	Gastroduodenalis fekély, gastrooesophagealis reflux betegség, szájszárazság, szokatlan bélhangok	Pancreatitis, oesophagitis, ajaködéma (száj körüli duzzanat)	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>				
	Pruritus, hyperhidrosis	Echymosis, kiütés, csalánkiütés		Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>				
	Hátfájás	Arthralgia		
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>				
	Oliguria		Akut veseelégtelenség	Veseelégtelenség
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>				
	Perifériás oedema	Asthenia, az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom, reakció az injekció beadásának helyén		Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiát és angiooedemát
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>				
	Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett CPK-szint a vérben, emelkedett LDH-szint a vérben, emelkedett GOT-szint, emelkedett GPT-szint, emelkedett karbamidszint		

<b>Mellékhatás-gyakorisági kategóriák</b>				
<i>Nagyon gyakori</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Gyakori</i> ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	<i>Nem gyakori</i> ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	<i>Ritka</i> ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ )	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>				
		beavatkozás utáni szövődmények (bőr)		

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis jelentettek a valdecoxib alkalmazásával kapcsolatban, és nem zárható ki parecoxib-kezelés esetén sem (lásd 4.4 pont). Ezen felül a következő, ritka, súlyos mellékhatásokat írták le nemszteroidgyulladásgátló-kezelés kapcsán, ezek előfordulása nem zárható ki Dynastat-kezelés során sem: bronchospasmus és hepatitis.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A parecoxib túlادagolásról szóló jelentések a parecoxib ajánlott dózisa mellett is leírt mellékhatásokkal állnak kapcsolatban.

Akut túlادagolás esetén megfelelő tüneti és támogató orvosi ellátás szükséges. Nincs specifikus antidotum. A parecoxib a valdecoxib prodrugja. A valdecoxib hemodialízissel nem távolítható el. Mivel a valdecoxib nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, forszírozott diuresis vagy a vizelet alkalinizálása sem kellően hatékony módszer.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Gyulladásgátlók és rheuma-ellenes készítmények, coxibok, ATC-kód: M01AH04

A parecoxib a valdecoxib prodrugja. A valdecoxib szelektív COX-2-gátló széles klinikai dózistartományban. A ciklooxygenáz felelős a prosztaglandinok képződéséért. Két izoenzim ismert: COX-1 és COX-2. A COX-2 az az izoenzim, melynek működését proinflammatorikus stimulus indukálja, és amelyről feltételezik, hogy a fájdalom, gyulladás és láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért elsődlegesen felelős. A COX-2 közreműködik az ovulációban, implantációban, a ductus arteriosus záródásában, a vesefunkció szabályozásában és központi idegrendszeri funkciókban (lázkeltés, fájdalomérzékelés és kognitív funkciók) is. Szerepet játszhat a fekélygyógyulásban is. Emberben a COX-2-t kimutatták gyomorfekély körüli szövetben, de a fekélygyógyulásban ennek relevanciáját még nem igazolták.

Néhány COX-1-gátló nem-szteroid gyulladásgátló és a szelektív COX-2-gátlók thrombocytá-aggregációt gátló hatásának különbözősége klinikailag jelentős lehet thromboemboliás reakciók szempontjából veszélyeztetett betegeknél. A szelektív COX-2-gátlók csökkentik a szisztémás (így valószínűleg az endothelialis) prosztaciklin képződését a thrombocytá thromboxán-szintézisének befolyásolása nélkül. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége még nem ismert.

A parecoxibot számos nagy és kis műtét során alkalmazták. A Dynastat hatékonyságát fogászati, nőgyógyászati (hysterectomia), ortopédiai (térd- és csípőműtétek) és coronaria bypass graft műtéti

fájdalmak esetén vizsgálták. Az első érzékelhető analgetikus hatás 7-13 perc múlva, a klinikailag már jelentős fájdalomcsillapító hatás 23-39 perc múlva jelentkezik, míg a hatás maximumát, a beadást követően 2 órán belül éri el az egyszeri 40 mg iv. vagy im. alkalmazott Dynastat. A 40 mg-os dózis analgetikus hatása a 60 mg im. vagy 30 mg iv. ketorolak hatásával volt összevethető. Egyszeri adag beadása után a fájdalomcsillapító hatás időtartama 6 órától több mint 12 órán át tartott, de a hatás a dózistól és a fájdalommodellől is függ.

#### A parekoxib 3 napon túli alkalmazása

A vizsgálatok többsége a parekoxib legfeljebb 3 napig tartó adagolására volt tervezve. Összevonták és elemezték 3 olyan randomizált, placebokontrollos vizsgálat adatait, amelyekben a vizsgálati tervek lehetővé tették a parekoxib-kezelés 3 napon túli alkalmazását. 676 beteg összevont elemzésében 318 fő kapott placebót, és 358 fő kapott parekoxibot. A parekoxibbal kezelt betegek közül 317-en legfeljebb 4 napig, 32-en legfeljebb 5 napig kaptak parekoxibot, és mindössze 8 beteget kezeltek legfeljebb 6 napig, 1 beteget pedig 7 napig vagy tovább ezzel a készítménnyel. A placebóval kezelt betegek közül 270-en legfeljebb 4 napig, 43-an legfeljebb 5 napig kaptak placebót, és mindössze 3 beteget kezeltek legfeljebb 6 napig, 2 beteget pedig 7 napig vagy tovább placebóval. A két csoport demográfiai jellemzői hasonlóak voltak. A kezelés időtartamának átlaga 4,1 (szórás: 0,4) nap volt parekoxib esetén és 4,2 (szórás: 0,5) nap placebo esetén, az időtartam parekoxib esetén 4 és 7 nap között, placebo esetén 4 és 9 nap között változott. A nemkívánatos események előfordulása 4–7 napig parekoxibot kapó betegeknél (medián időtartam 4 nap) a kezelés 3. napja után alacsony és a placebóval megfigyelthez hasonló volt.

#### Opioid-megtakarító hatás

Egy placebokontrollos, ortopédiai és általános sebészeti vizsgálatban (n=1050) a betegek – az általuk kontrollált opioid-terápiát is magában foglaló standard kezelés mellett – Dynastat-ot kaptak intravénásan, 40 mg-os kezdő parenterális adagban, melyet legalább 72 óráig napi kétszer 20 mg adása követett. A Dynastat-kezeléssel az opioid-alkalmazás csökkenésének mértéke a második napon 7,2 mg (37%), a harmadik napon 2,8 mg (28%) volt. Az opioidok alkalmazásának ezen csökkenéséhez a betegek által jelentett opioid-tünetek okozta distressz jelentős csökkenése társult. A fájdalom további enyhülése volt kimutatható az opioidok önmagukban történő alkalmazásához képest. Egyéb műtéti beavatkozásoknál a további vizsgálatok hasonló megfigyeléseket igazoltak. Nincs arra utaló adat, hogy a placebóhoz képest kevesebb összesített nemkívánatos esemény társulna a parekoxib alkalmazásához opioidokkal történő egyidejű adásuk esetén.

#### Gastrointestinalis vizsgálatok

Rövid ideig tartó (7 napos) vizsgálatokban megállapították, hogy Dynastat-tal kezelt egészséges fiatalok és idősek ( $\geq 65$  éves) esetében az endoszkópiásan diagnosztizált fekélyek vagy erózió gyakorisága (5-21%) habár nagyobb volt, mint a placebóval kezeltéknél (5-12%), de statisztikailag szignifikánsan kisebb, mint az megfigyelhető volt a nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásánál (66-90%).

#### CABG-műtétet követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatok

A szokásos nemkívánatos események jelentősen túl egy független szakértői bizottság által előre meghatározott eseménycsoportokat vizsgáltak két placebokontrollos gyógyszerbiztonsági vizsgálat során, melyekben a betegek legalább 3 napig parekoxib-kezelésben részesültek, majd szájon át történő valdekokib-kezelésre állították át őket együttesen 10-14 napra. Minden beteg a szokásos fájdalomcsillapító kezelésben részesült a vizsgálat alatt. A két vizsgálatban az összesített nemkívánatos esemény-profil hasonló volt az aktív és placebokezelés során.

A két CABG-műtétes vizsgálat során a randomizációt megelőzően és a vizsgálat során végig kis dózisú acetilszalicilsavat kaptak a betegek.

Az első CABG-vizsgálatban olyan betegeket értékelték, akiket naponta kétszer 40 mg iv. parekoxibbal kezeltek legalább 3 napig, majd ezt egy 14 napos kettős vak, placebokontrollos vizsgálat követte, amelyben a betegek napi kétszer 40 mg valdekokib (parekoxib/valdekokib csoport) (n = 311) vagy placebo/placebo (n = 151) kezelést kaptak. Kilenc előre meghatározott mellékhatás-kategóriát értékelték (cardiovascularis thromboemboliás események, perikarditisz, újonnan megjelent vagy exacerbált pangásos szívelégtelenség, veseelégtelenség/károsodás, a gastrointestinalis traktus felső részén jelentkező fekélyek, mint szövődmények, a gastrointestinalis traktuson kívüli nagy vérzések, fertőzések, nem fertőzőes eredetű tüdőbetegségek szövődményei és halál). A parekoxib/valdekokib

kezelési csoportban a placebo/placebo kezelési csoporthoz képest szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) nagyobb gyakorisággal fordultak elő a cardiovascularis/thromboemboliás események (myocardialis infarctus, iszkémia, cerebrovascularis törtézés, mélyvénás trombózis és tüdőembólia) az iv. adagolási időszakban (2,2% és 0,0% a vonatkozó sorrendben) és az egész vizsgálat időtartama alatt (4,8% és 1,3% a vonatkozó sorrendben). Műtéti seb (leginkább a sternalis sebet érintő) szövődményeit nagyobb gyakorisággal figyelték meg parekoxib/valdekoxib-kezelés során.

A második CABG-műtéttel kapcsolatos vizsgálatban négy előre meghatározott eseménykategóriát értékelték (cardiovascularis/thromboemboliás; vesekárosodás/veseelégtelenség; a gastrointestinalis traktus felső részén kialakuló fekély/vérzés; a műtéti seb szövődménye). A betegeket a CABG-műtet követő 24 órán belül az alábbi módon randomizálták: kezdeti 40 mg iv. parekoxib-dózis, majd 20 mg iv. parekoxib 12 óránként legalább 3 napon át, amit *per os* valdekoxib követ (20 mg 12 óránként) ( $n = 544$ ) a 10 napos kezelési időszak végéig; iv. placebo, amelyet *per os* valdekoxib adása követ ( $n = 544$ ); vagy iv. placebo, amelyet *per os* placebo követ ( $n = 548$ ). A parekoxib/valdekoxib kezelési csoportban a cardiovascularis/thromboemboliás kategóriában az események szignifikánsan ( $p = 0,033$ ) nagyobb gyakoriságát mutatták ki (2,0%) a placebo/placebo kezelési csoporthoz (0,5%) képest. A placebo/valdekoxib-kezelés a cardiovascularis/thromboemboliás események nagyobb gyakoriságával járt együtt a placebokezeléshez képest, de ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikanciát. A placebo/valdekoxib kezelési csoportban a hat közül három cardiovascularis thromboemboliás esemény a placebo kezelési időszakban jelentkezett; ezek a betegek nem kaptak valdekoxibot. Mindhárom csoportban a leggyakoribb előre meghatározott események a műtéti seb szövődményei kategóriát érintették, köztük a sebészi mélyrétegű fertőzéseket és a sternalis seb gyógyulási szövődményeit.

Egyetlen más előre meghatározott kategóriát illetően sem voltak szignifikáns különbségek az aktív kezelések és a placebo között (vesekárosodás/veseelégtelenség, a gastrointestinalis traktus felső részét érintő szövődmények, illetve a műtéti sebbel kapcsolatos szövődmények).

#### Általános sebészet

Egy kiterjedt ( $n = 1050$ ), ortopédiai/általános nagysebészeti vizsgálatban a betegek kezdeti adagként 40 mg iv. parekoxibot kaptak, amelyet 12 óránként 20 mg iv. dózis követett legalább 3 napon át, majd *per os* valdekoxibot (20 mg 12 óránként) adtak ( $n = 525$ ) a 10 napos kezelési időszak további részében, vagy az iv. placebot követően *per os* placebot alkalmaztak ( $n = 525$ ). Ezen műtéten átesett betegeknél nem mutatkoztak szignifikáns eltérések a parekoxib/valdekoxib- és a placebokezelések között az általános gyógyszerbiztonsági profil tekintetében, beleértve a négy, fent leírt második CABG-műtéti vizsgálatnál, előre meghatározott eseménykategóriát is.

#### Thrombocytavizsgálatok

Többszöri adagokkal egészséges fiatalokon és időseken ( $\geq 65$  év) végzett kisebb vizsgálatokban napi kétszer adott 20 vagy 40 mg Dynastat-adag nem mutatott hatást sem a thrombocytá-aggregációra, sem a vérzési időre, összehasonlítva a placeboval. A napi kétszeri 40 mg Dynastat-kezelés fiatalokon nem volt hatással az acetilszalicilsav által gátolt thrombocytá-funkcióra (lásd 4.5 pont).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A parekoxib iv. vagy im. alkalmazás után a májban enzimatis hidrolízis útján gyorsan valdekoxibbá alakul át.

#### Felszívódás

Egyszeri Dynastat-dózis beadása után a valdekoxib expozíciója, amint az a plazmakoncentráció vs. idő görbe alatti területből (AUC), valamint a csúskoncentráció ( $C_{max}$ ) adataiból kitűnik, hozzávetőleg lineáris a klinikai dózistartományban. Az AUC, illetve a  $C_{max}$  lineáris napi kétszeri 50 mg iv., illetve 20 mg im. dózissnál. Napi kétszeri adagolás mellett a valdekoxib dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 4 napon belül kialakult.

A valdekoxib  $C_{max}$ -át 20 mg parekoxib egyszeri iv., illetve im. adását követően kb. 30 perc, illetve kb. 1 óra alatt éri el. A valdekoxib expozíciója iv. vagy im. alkalmazása után hasonló az AUC-t, és a  $C_{max}$ -ot illetően. A parekoxib expozíciója iv. vagy im. alkalmazása után hasonló az AUC-t illetően. A parekoxib  $C_{max}$ -átlaga im. adagolást követően kisebb volt az iv. bolusban történt adagolásánál, amely a lassabb extravascularis felszívódásnak tulajdonítható. Ez a csökkenés azonban klinikailag nem

jelentős, mivel a valdecoxib  $C_{max}$ -értéke összevethető a parecoxib im., illetve iv. alkalmazását követően.

#### Eloszlás

Az iv. alkalmazott valdecoxib megoszlási térfogata kb. 55 liter. A plazmafehérjékhez való kötődés mértéke körülbelül 98%-os az ajánlott legnagyobb, 80 mg/nap dózissal elért koncentrációtartományban. A parecoxib nem, de a valdecoxib kiterjedten oszlik el a vörösvértetekben.

#### Biotranszformáció

A parecoxib *in vivo* gyorsan és majdnem teljesen valdecoxibbá és propionsavvá alakul át körülbelül 22 perces plazma-felezési idővel. A valdecoxibot kiterjedt májmetabolizmus jellemzi, több lehetséges reakcióúttal, beleértve a citokróm P450- (CYP) függő (CYP3A4 és CYP2C9) izoenzimek, és a szulfonamidcsoport glükuronidációját is (20%). A valdecoxib (CYP által) hidroxilált metabolitja, melyet a humán plazmában kimutattak, COX-2-gátló hatású. Ez a metabolit a valdecoxib koncentrációjának kb. 10%-át teszi ki és tekintettel a metabolit kis koncentrációjára, nem várható, hogy a terápiás dózisban alkalmazott parecoxib klinikai hatását jelentősen befolyásolná.

#### Elimináció

A valdecoxib a májmetabolizáció útján eliminálódik, melynek során a bevitt dózissal kevesebb mint 5%-a ürül a vizelettel változatlan formában. Változatlan formában maradt parecoxibot a vizeletben nem, a székletben pedig csak nyomokban találtak. A dózissal körülbelül 70%-a inaktív metabolitként távozik a vizelettel. A valdecoxib plazma-clearance-e ( $Cl_p$ ) körülbelül 6 l/óra. Parecoxib iv. vagy im. alkalmazását követően a valdecoxib eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) körülbelül 8 óra.

#### Idősek

A Dynastat-ot 335 idős (65-96 éves) betegnek adták farmakokinetikai és terápiás célú vizsgálatok során. Egészséges idős egyéneknél a *per os* adagolt valdecoxib látszólagos clearance-értéke csökkent, ami közel 40%-os plazmaexpozíció- (AUC) emelkedéshez vezetett fiatal egészséges személyekhez viszonyítva. Testtömegkilogramm szerint adagolva a valdecoxib dinamikus egyenesúlyi plazmaexpozíciója 16%-kal volt nagyobb idős nőknél idős férfiakhoz viszonyítva (lásd 4.2 pont).

#### Vesekárosodás

Különböző fokú vesekárosodásban szenvedőknek 20 mg iv. Dynastat-ot adtak, és azt tapasztalták, hogy a parecoxib gyorsan kiürült a plazmából. Miután a valdecoxib renális eliminációjának nincs számottevő jelentősége, nem volt klinikailag szignifikáns eltérés a valdecoxib-clearance-ben súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialízis alatt álló betegek esetében sem (lásd 4.2 pont).

#### Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodás nem lassította a parecoxib átalakulásának arányát vagy mértékét valdecoxibbá. Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh-érték: 7-9) esetén a Dynastat-kezelést a szokásos adag felével kell kezdeni és a maximális napi adagot is 40 mg-ra kell csökkenteni, mivel a valdecoxib-expozíció több mint a duplája (130%) volt ezeknél a betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat, ezért ilyen betegeknél a Dynastat adása ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági vagy ismételt adagolású dózistoxicitási – nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a parecoxib maximális dózisának kétszeresét adva a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Mindazonáltal, kutyák és patkányok ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatában a szisztémás valdecoxib- (a parecoxib aktív metabolitja) expozíció hozzávetőleg 0,8-szerese volt az idősebb humán egyéneknél alkalmazott napi maximális terápiás dózis (80 mg/nap) szisztémás expozíciójának. A nagyobb dózis a bőrfekélyek súlyosbodásával és gyógyulásának lassulásával járt együtt, amely feltehetően COX-2-gátló hatására vezethető vissza.

Nyulakon végzett reprodukciós toxikológiai vizsgálatok szerint megnőtt a beágyazódást követő vetélés, reszorpció és a magzati súly retardációjának gyakorisága olyan dózisok alkalmazásakor,

amelyek az anyánál még nem okoztak toxicitást. Sem a nőstény, sem a hím patkányok fertilitására nem volt hatással a parekoxib.

A parekoxib hatását nem vizsgálták a késői terhességben, vagy a pre-és postnatalis időszakban.

Szoptató patkányoknak egyszeri adagban, iv. adva a parekoxibot, a tejben hasonló parekoxib- és valdekokib-koncentrációt, valamint a valdekokib aktív metabolitjának hasonló koncentrációját mérték, mint az anyai plazmában.

A parekoxib karcinogenitási potenciálját nem értékelték.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Dinátrium-hidrogén-foszfát  
Foszforsav és/vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A Dynastat-ot és opioidokat tilos egy fecskendőben beadni.

Ringer-laktát oldatos injekció vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció oldószerként történő használata **nem** ajánlott, mert a parekoxib kicsapódását okozza.

Injekcióhoz való víz alkalmazása **nem** ajánlott, mert az így nyert oldat nem izotóniás.

A Dynastat-ot nem szabad semmilyen más gyógyszert tartalmazó iv. szerelékbe adni. Az iv. szereléket a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilitás (lásd 6.6 pont).

Nem ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció, vagy más, a 6.6 pontban nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

A fel nem oldott készítmény felhasználhatósági időtartama 3 év.

Az elkészített oldat (melyet nem szabad hűtőszekrényben tárolni vagy fagyasztani) fizikai-kémiai stabilitása 25 °C-on 24 órán át bizonyított. Ezért a feloldott készítmény maximális felhasználhatósági időtartamát 24 órának kell tekinteni. Ugyanakkor a injekcióban adható készítmények mikrobiológiai fertőzésének kockázata miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, hacsak az elkészítés nem ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt. Ha ezek a követelmények nem teljesülnek, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez 25 °C-on általában nem lehet hosszabb, mint 12 óra.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást.

A feloldott gyógyszer tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és bíbor lepattintható polipropilén védőlappal lezárt színtelen, I. típusú injekciós üveg (5 ml).

Kiszerelési egység: 10 db injekciós üveg.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Dynastat-ot felhasználása előtt fel kell oldani. A Dynastat tartósítószermentes. Elkészítéséhez aseptikus körülmények szükségesek.

### Oldószerek az elkészítéshez

A Dynastat feloldásához használható oldószerek:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió

### Elkészítési folyamat

A liofilizált parekoxibot (parekoxib formájában) aseptikus körülmények között oldja fel.

A 40 mg-os parekoxib injekciós üveg bíbor lepattintható védőlappjának levétele után szabadná válik a gumidugó közepső felszíne. Steril fecskendő és tű segítségével a fecskendőbe 2 ml megfelelő oldószert kell felszívni, majd a gumidugó közepső felszínének átszúrásával a folyadékot a 40 mg-os injekciós üvegben lévő porhoz kell fecskendezni. Az oldás az injekciós üveg óvatos, körkörös mozgatásával történjen. Az oldat tisztaságát a felhasználás előtt meg kell vizsgálni. Az injekciós üveg teljes tartalmát, a fecskendőbe történő visszaszívás után, egyszerre kell beadni.

Feloldás után a folyadéknak átlátszó oldatnak kell lennie. A Dynastat-ot még a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne szilárd részecskék, és színtelen-e az oldat. Az oldatot nem szabad használni, ha elszíneződött, homályos vagy szilárd részecskék figyelhetők meg benne. A Dynastat-ot az elkészítés után 24 órán belül fel kell használni (lásd 6.3 pont), vagy meg kell semmisíteni.

### Az elkészített oldat izotóniás.

### Kompatibilitás az iv. szerelékben lévő oldattal

A megfelelő oldószerekkel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra készült. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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



**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/209/005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. január 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dynastat 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Port tartalmazó injekciós üveg: 40 mg parecoxibot (42,36 mg parecoxib-nátrium formájában) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után a parecoxib koncentrációja 20 mg/ml. A por oldata 2 milliliterenként 40 mg parecoxibot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok: A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatban történt feloldás után a Dynastat kb. 0,44 mmol nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér vagy törtfehér por.

Oldószer: tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Posztoperatív fájdalom rövid idejű kezelésére felnőtteknél.

Szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2) gátló minden egyes beteg esetében a teljeskörű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3, 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás alkalmazás

#### Adagolás

Az ajánlott adag 40 mg intravénásan (iv.) vagy intramuscularisan (im.) adva, szükség esetén 6-12 óránként további 20 vagy 40 mg adható. A napi adag ne haladja meg a 80 mg-ot.

Mivel a specifikus COX-2-gátlók cardiovascularis kockázata az adaggal és az expozíció idejével emelkedhet, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatásos napi dózist kell alkalmazni. Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

#### Egyidejű alkalmazása opioid analgetikumokkal

Opioid analgetikumok egyidejűleg alkalmazhatók a fenti bekezdésben leírtak szerint adagolt parecoxibbal. Az összes klinikai vizsgálatban a parecoxibot fix időintervallumokban alkalmazták, míg az opioidokat szükség szerint adták.

#### Idősek

Idős betegek esetén ( $\geq 65$  év) általában nem szükséges az adagolást módosítani. Azonban, ha a beteg testtömege nem éri el az 50 kg-ot, a szokásos Dynastat-adag felével kell kezdeni a kezelést, és a napi maximális adag 40 mg-nál ne legyen több (lásd 5.2 pont).

### Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-érték  $\geq 10$ ) szenvedő betegek esetében nincs klinikai tapasztalat, ezért alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh-érték: 5-6) általában nem szükséges az adagolást módosítani. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-érték: 7-9) az ajánlott Dynastat-dózis felével, elővigyázatossággal kell elkezdni a kezelést, és a napi maximális adagot 40 mg-ra kell csökkenteni.

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) szenvedő, vagy folyadékretencióra hajlamos betegeknél a parekoxibot a lehető legkisebb javasolt adagban (20 mg) kell elkezdni és a beteg vesefunkcióit szorosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont). A farmakokinetika alapján enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása.

### Gyermekek és serdülők

A parekoxib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Ezért a parekoxib alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

### Az alkalmazás módja

Az iv. bolus injekció beadható gyors ütemben közvetlenül a vénába, vagy egy, már bekötött infúzióba. Az im. injekciót lassan kell adagolni, mélyen az izomba. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pontban.

Precipitáció következhet be, ha a Dynastat-ot más gyógyszert tartalmazó oldattal elegyítik, ezért a Dynastat-ot tilos bármilyen más gyógyszerrel keverni, mind a feloldása, mind az alkalmazása során. Azoknál a betegeknél, akiknél ugyanaz az intravénás szerelék használatos egy másik gyógyszer beadására is, a szerelék a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilis.

A megfelelő oldószerrel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió;
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió;
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

**Nem** ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció vagy más, fent nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Bármilyen súlyos allergiás gyógyszerreakció a kórtörténetben, különös tekintettel a bőrreakciókra, mint például Stevens–Johnson-szindróma, gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS-szindróma), toxikus epidermális necrolysis, erythema multiforme vagy ismert szulfonamid-túlérzékenységgel rendelkező betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Aktív peptikus fekélybetegség vagy gastrointestinalis (GI) vérzés.

Ha acetilszalicilsav, illetve nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok), beleértve a szelektív COX-2-gátlókat, szedését követően a betegnél bronchospasmus, akut rhinitis, orrpolip, angioneurotikus oedema, urticaria vagy más allergiás típusú reakció lépett fel.

A terhesség harmadik trimesztere vagy szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Súlyos májkárosodás (szérumalbumin <25 g/l vagy Child–Pugh-érték ≥10).

Gyulladásos bélbetegség.

Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).

Posztoperatív fájdalom kezelése coronaria bypass graft (CABG) műtétet követően (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifeszt formái.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Fogászati, ortopédiai, gynaecologiai beavatkozásokkal (többnyire hysterectomia), valamint coronaria bypass graft műtétekkel kapcsolatos vizsgálatok folytak a Dynastat-tal. Korlátozott mennyiségű a tapasztalat másfajta, pl. gastrointestinalis vagy urológiai műtétek terén (lásd 5.1 pont).

Az iv. és im. alkalmazáson kívül más alkalmazási módokat (pl. intraarticularis, intrathecalis) nem vizsgáltak, azok nem alkalmazhatók.

A fokozott nemkívánatos hatások lehetősége miatt nagyobb parekoxib-dózisok, más COX-2-gátló- vagy nemszteroidgyulladásgátló-dózisok esetén a parekoxibbal kezelt betegeket újra kell vizsgálni az adagemeléskor, és a hatékonyság növekedésének hiányában más terápiás lehetőségeket kell megfontolni (lásd 4.2 pont). Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik alább említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni, és megfontolandó a parekoxib-kezelés felfüggesztése.

##### Szív- és érrendszer

A COX-2-gátlók tartós szedése a cardiovascularis és thromboticus nemkívánatos események fokozott kockázatával járt. Az egyszeri adaghoz kapcsolódó kockázat pontos mértékét még nem állapították meg, valamint a fokozott kockázattal járó kezelés pontos időtartamát sem.

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet parekoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

Megfelelő intézkedéseket kell tenni, és a parekoxib-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni, ha ezen betegek specifikus tünetei klinikailag bizonyítottan rosszabbodnak. Dynastat-ot nem vizsgálták a coronaria bypass graft (CABG) műtéteken kívül egyéb cardiovascularis revaszkularizációs beavatkozások során. A CABG-műtéteken kívüli egyéb műtéti beavatkozások során végzett klinikai vizsgálatokba csak az American Society of Anaesthesiology (ASA) szerinti I-III fizikai státuszú betegeket vontak be.

##### Acetilszalicilsav és egyéb nem-szteroid gyulladásgátlók

Mivel a thrombocyta-funkcióra a COX-2-gátlók nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocyta-gátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 5.1 pont). Warfarin és más orális antikoagulánsok valamint Dynastat együttadásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.5 pont). A parekoxib egyidejű alkalmazása egyéb, nem aszpirin-típusú nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel kerülendő.

A Dynastat-kezelés elfedheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit (lásd 5.1 pont). Nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásával kapcsolatban egyedülálló esetekben, valamint Dynastat-tal végzett

nem klinikai vizsgálatok (lásd 5.3 pont) során a lágyszöveti fertőzések súlyosbodását írták le. Műtéten átesett, Dynastat-ot kapó betegeknél ezért gondosan figyelni kell a műtési seb fertőzésének jeleit.

### Gyomor és bélrendszer

Parekoxibbal kezelt betegeknél a gastrointestinalis (GI) rendszer felső részén jelentkező komplikációk (perforáció, fekély vagy vérzés) fordultak elő, néhány köztük végzetes kimenetellel. Kellő körültekintés javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem-szteroid gyulladásgátlók által okozott komplikációk jelentkezése szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősek, vagy akiknek a kórtörténetében gyomor-bél rendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepel, illetve az egyidejűleg acetilszalicilsavat szedő betegek. A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerosztályt emellett szintén kapcsolatba hozták GI komplikációkkal, amikor együttesen alkalmazták glükokortikoidokkal, szelektív szerotoninviszavétel-gátlókkal, egyéb trombocita-aggregáció-gátlókkal, más nem-szteroid gyulladásgátlókkal, illetve ha a beteg alkoholt fogyasztott. Tovább nő a gyomor-bél rendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bél rendszeri fekély vagy más gyomor-bél rendszeri szövődmények) kockázata, ha a parekoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg adják.

### Bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókat, beleértve az erythema multiformét, az exfoliatív dermatitist, a Stevens–Johnson-szindrómát, (néhány esetben halálos kimenetellel) jelentettek parekoxibot szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül. Továbbá, halálos kimenetelű toxikus epidermális necrolysis eseteit jelentették valdekoxibot (parekoxib aktív metabolitja) szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül, és ez a parekoxib esetén sem zárható ki (lásd 4.8 pont). A celekoxib és valdekoxib expozíciójával összefüggésben jelentett egyéb, súlyos bőrreakciók alapján a parekoxib expozíció során előfordulhat DRESS-szindróma. Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszában vannak kitéve ezen reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető.

A kezelőorvosnak megfelelő lépéseket kell tennie a terápia alatt előforduló bármilyen súlyos bőrreakció monitorozására. Ajánlott, hogy a beteg azonnal értesítse a kezelőorvosát bármilyen kialakuló bőrelváltozásról.

A parekoxib-kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-eltérések vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor. Súlyos bőrreakciók fordulhatnak elő nem-szteroid gyulladásgátlókkal – köztük szelektív COX-2-gátlókkal – történő kezelés során, csakúgy mint más gyógyszerekkel. A bőrt érintő súlyos események jelentett gyakorisága ugyanakkor nagyobb valdekoxib (a parekoxib aktív metabolitja), mint más, szelektív COX-2-gátlók esetében. Ismert szulfonamid-allergia esetén nagyobb lehet a bőrtünetek kialakulásának kockázata (lásd 4.3 pont). A betegek ismert szulfonamid-allergia hiányában is veszélyeztetettek lehetnek súlyos bőrreakciók kockázatának szempontjából.

### Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókról (anafilaxia és angiooedema) számoltak be a valdekoxib és a parekoxib forgalomba kerülését követően (lásd 4.8 pont). Ezen reakciók közül néhány a szulfonamid-túlérzékeny betegeknél fordult elő (lásd 4.3 pont). A parekoxib-kezelést a túlérzékenységi tünetek megjelenésekor azonnal meg kell szakítani.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során súlyos hypotensio eseteiről számoltak be nem sokkal a parekoxib beadását követően. Az esetek némelyike az anafilaxia egyéb tünetei nélkül jelentkezett. A kezelőorvosnak felkészültnek kell lennie a súlyos hypotensio kezelésére.

### Folyadékretenció, oedema, vese

A prosztaglandinszintézis gátló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, a parekoxibot szedő betegek egy részénél folyadékretenciót és oedemát figyeltek meg. Ezért a parekoxib elővigyázatossággal alkalmazandó azoknál a betegeknél, akiknek a szívműködése károsodott, akiknél korábban már meglévő oedema vagy olyan egyéb állapot áll fenn, amely folyadékretencióra hajlamosít vagy melyet a folyadékretenció súlyosbít, beleértve a diuretikum-kezelésben részesülőket vagy azokat, akik egyéb

okból a hypovolaemia kockázatának vannak kitéve. Ha ezeknél a betegeknél az állapotromlás klinikai igazolást nyer, megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a parekoxib abbahagyását.

Akut veseelégtelenséget jelentettek parekoxibot szedő betegek esetében a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül (lásd 4.8 pont). Mivel a prosztaglandinszintézis gátlása a vesefunkció romlását és folyadékretenciót okozhat, körültekintéssel adható a Dynastat vesekárosodott (lásd 4.2 pont) vagy hypertoniában szenvedő betegeknél, vagy azoknak, akiknél a csökkent szív- vagy májfunkció vagy más predisponáló állapot miatt folyadékretenció léphet fel.

Elővigyázatosság szükséges a Dynastat-terápia megkezdésekor, ha a beteg dehidrált. Ilyen esetben a Dynastat-kezelés megkezdése előtt a beteg rehidrációja javasolt.

### Hypertonia

Mint minden nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer, a parekoxib újonnan kialakuló hypertoniához vagy a korábban már meglévő hypertonia súlyosbodásához vezethet, melyek bármelyike hozzájárulhat a cardiovascularis események gyakoribb előfordulásához. A parekoxib elővigyázatossággal alkalmazandó a hypertoniában szenvedő betegeknél. A vérnyomást a parekoxib-kezelés kezdetén és a kezelés alatt szorosan ellenőrizni kell. Ha a vérnyomás jelentősen megemelkedik, alternatív kezelést kell mérlegelni.

### Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh-érték 7-9) esetén a Dynastat-kezelést kellő körültekintéssel kell végezni (lásd 4.2 pont).

### Alkalmazás orális antikoagulánsokkal

A nem-szteroid gyulladásgátlók és orális antikoagulánsok egyidejű alkalmazása növeli a vérzés kockázatát. Az orális antikoagulánsok közé tartoznak a warfarin/kumarin-típusú, valamint az újabb orális antikoagulánsok (pl. apixabán, dabigatrán és rivaroxabán) (lásd 4.5 pont).

### Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás interakciók

Warfarint, vagy más orális antikoagulánsot szedő betegek esetében monitorozni kell az antikoaguláns terápiát, különösen a Dynastat-kezelés megkezdését követő első napokban, mivel ezen betegeknél a vérzéses szövődmények kockázata fokozott. Ezért orális antikoaguláns-kezelésben részesülő betegek prothrombinidejét (INR) szorosan monitorozni kell, főként a parekoxib-terápia kezdetének első napjaiban, illetve ha a parekoxib adagja módosul (lásd 4.4 pont).

A Dynastat nem befolyásolta az acetilszalicilsav által mediált thrombocytá-aggregáció-gátlást vagy vérzési időt. A klinikai vizsgálatok szerint a Dynastat adható együtt kisdózisú ( $\leq 325$  mg) acetilszalicilsavval. A benyújtott vizsgálatokban, más nem-szteroid gyulladásgátlókhöz hasonlóan, kis dózisú acetilszalicilsav egyidejű adásakor a parekoxib önmagában való adásához képest a gyomor-bél rendszeri vérzések vagy más gastrointestinalis komplikációk fokozott kockázatát észlelték (lásd 5.1 pont).

Heparinnal együtt adott parekoxib nem befolyásolta a heparin farmakodinamikáját (az aktivált parciális thromboplastin időt), összehasonlítva az önmagában adogolt heparinnal.

A prosztaglandinoknak a nem-szteroid gyulladásgátlók – köztük a COX-2-gátlók – általi gátlása csökkentheti az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók és diuretikumok hatását. Ezt a kölcsönhatást figyelembe kell venni olyan betegek esetében, akik a parekoxibot ACE-gátlókkal, angiotenzin II-antagonistákkal, béta-blokkolókkal vagy diuretikumokkal egyidejűleg kapják.

Idős, volumenhiányos betegeknél (köztük a diuretikus kezelést kapó betegek) vagy károsodott vesefunkciójú betegeknél, a nem-szteroid gyulladásgátló készítmények (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2-gátlókat (COX-2-gátlók) is, ACE-gátlókkal vagy angiotenzin II-antagonistákkal történő együttes alkalmazása a vesefunkció további romlását okozhatja, az esetleges akut veseelégtelenséget is beleértve. Ezek a hatások általában reverzibilisek.

Ezért ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni. Biztosítani kell a betegek megfelelő hidrálását, továbbá az egyidejű kezelés elején és később is rendszeresen fel kell mérni, hogy szükség van-e a vesefunkció monitorozására.

Úgy tűnik, a nem-szteroid gyulladásgátlók ciklosporinnal vagy takrolimusszal együtt adva növelik a ciklosporin és a takrolimusz nefrotoxikus hatását a nem-szteroid gyulladásgátlók renális prosztaglandinokra kifejtett hatása miatt. A parecoxib ezen gyógyszerek bármelyikével való együttadásakor a vesefunkciót monitorozni kell.

A Dynastat alkalmazható egyidejűleg opioid fájdalomcsillapítókkal. Klinikai vizsgálatokban a szükség szerint alkalmazott opioidok iránti napi igény jelentősen csökkent a parecoxib egyidejű alkalmazásakor.

#### Más gyógyszerek hatásai a parecoxib (vagy az aktív metabolit, valdecoxib) farmakokinetikájára

A parecoxib hidrolízis útján gyorsan az aktív metabolit valdecoxibra bomlik. Vizsgálatokkal kimutatták, hogy a valdecoxib emberben elsősorban a CYP3A4 és a 2C9 izoenzimek útján metabolizálódik.

A valdecoxib plazmaexpozíciója emelkedett (az AUC-érték 62%-kal, a  $C_{max}$ -érték 19%-kal) flukonazollal (elsősorban CYP2C9-inhibitor) való együttadásakor. Ez azt jelenti, hogy a parecoxib adagját csökkenteni kell, ha a beteg flukonazol-kezelésben részesül.

Ugyanígy emelkedett a valdecoxib plazmaexpozíciója (AUC-érték 38%-kal, illetve  $C_{max}$ -érték 24%-kal) ketokonazollal (CYP3A4-inhibitor) való együttadásakor, azonban dózismódosításra általában nincs szükség a beteg egyidejű ketokonazol-kezelése esetén.

Az enzimindukció hatását nem tanulmányozták. A valdecoxib metabolizmusa nőhet, ha vele együtt enziminduktorokat adnak, mint például rifampicint, fenitoint, karbamazepint vagy dexametazont.

#### Parecoxib (vagy aktív metabolitja, a valdecoxib) hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Valdecoxib-kezelés során (40 mg naponta kétszer 7 napon át) a dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát) plazmakoncentrációja 3-szorosára emelkedett. Ezért a Dynastat-ot kellő körültekintéssel kell együttesen adagolni azokkal a gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy ennek az enzimnek szubsztrátjai és szűk terápiás sávval rendelkeznek (pl. flekainid, propafenon, metoprolol).

Naponta egyszeri 40 mg-os omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) plazmaexpozíciója 46%-kal emelkedett egyidejű, naponta kétszeri 40 mg valdecoxib 7 napig tartó adagolása mellett, míg a valdecoxib plazmaexpozíciója változatlan maradt. Ez az eredmény azt jelzi, hogy bár a valdecoxib nem metabolizálódik a CYP2C19 révén, ugyanakkor gátolhatja ezt az izoenzimet. Ezért a Dynastat elővigyázatossággal adandó olyan gyógyszerekkel, amelyekről tudott, hogy a CYP2C19 szubsztrátjai (pl. fenitoin, diazepam vagy imipramin).

Két, rheumatoid arthritises betegeken végzett farmakokinetikai interakciós vizsgálatban a stabil hetenkénti metotrexát-dózis (5–20 mg/hét, egyszeri orális vagy intramuscularis dózisban) melletti *per os* valdecoxib (10 mg naponta kétszer vagy 40 mg naponta kétszer) egyáltalán nem vagy csak kismértékben befolyásolta a metotrexát egyensúlyi plazmakoncentrációját. Körültekintéssel kell azonban eljárni, amikor a metotrexátot nem-szteroid gyulladásgátlókkal egyidejűleg alkalmazzák, mert a nem-szteroid gyulladásgátlók növelhetik a metotrexát plazmaszintjét. Parecoxib és metotrexát együttes alkalmazásakor a metotrexát-függő toxicitás megfelelő monitorozását fontolóra kell venni.

Valdecoxib (napi kétszeri 40 mg 7 napon át) és lítium együttadásakor szignifikáns mértékben csökkent a lítium-szérumszint-clearance (25%-kal), a vese-clearance (30%-kal), és 34%-kal nőtt a lítiumexpozíció a lítium önmagában való adásához képest. A lítium szérumkoncentrációját szigorúan monitorozni kell a parecoxib-terápia megkezdésekor vagy a dózis változtatásakor.

Glibenklamid (CYP3A4-szubsztrát) együttadása valdekoxibbal nem okozott változást sem a glibenklamid farmakokinetikájában (expozíció), sem farmakodinámiájában (vércukor- és inzulinszint).

#### Injekciós anesztetikumok

Propofollal (CYP2C9-szubsztát) vagy midazolámmal (CYP3A4-szubsztrát) együtt alkalmazott iv. 40 mg parekoxib nem befolyásolta az iv. propofol vagy iv. midazolám farmakokinetikai (metabolizmus és expozíció) vagy farmakodinamikai (EEG-hatások, pszichomotoros tesztek, felébredés az altatásból) paramétereit. Továbbá a valdekoxibnak nem volt klinikailag szignifikáns hatása a *per os* alkalmazott midazolám hepatikus vagy intestinalis CYP3A4 által mediált metabolizmusára sem. Intravénásan adott 40 mg parekoxib nem fejtett ki szignifikáns hatást sem az iv. fentanil, sem az iv. alfentanil (CYP3A4-szubsztrátok) farmakokinetikájára.

#### Inhalációs anesztetikumok

Nem végeztek formális interakciós vizsgálatokat. Azokban a sebészeti vizsgálatokban, ahol a parekoxibot műtét előtt alkalmazták, nem volt megfigyelhető farmakodinamias interakció sem dinitrogén-oxid, sem izoflurán alkalmazásakor a parekoxibot kapó betegnél (lásd 5.1 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A parekoxib vélhetően súlyos veleszületett rendellenességet okoz, ha a terhesség utolsó trimeszterében alkalmazzák, mivel mint a prosztaglandinszintézis más ismert gátlói, a ductus arteriosus idő előtti záródását vagy uterus inertiát idézhet elő (lásd 4.3, 5.1 és 5.3 pont).

A NSAID-ok alkalmazása a terhesség második vagy harmadik trimeszterében magzati vesediszfunkciót okozhat, ami a magzatvíz térfogatának csökkenését vagy oligohydramniost eredményezhet súlyos esetekben. Ezek a hatások rövidebbdel a kezelés megkezdése után jelentkezhetnek, és a kezelés abbahagyását követően általában reverzibilisek. Az NSAID-ot szedő terhes nőknél a magzatvíz mennyiségét gondosan monitorozni kell.

A Dynastat ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Terhesség során történő vagy szülés közbeni parekoxib-alkalmazásról nem állnak rendelkezésre megfelelő klinikai adatok. A prosztaglandinszintézis gátlása azonban hátrányosan befolyásolhatja a terhességet. Epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a terhesség korai szakaszában alkalmazott prosztaglandinszintézis-gátlók növelik a spontán vetélés kockázatát. Állatoknak adott prosztaglandinszintézis-gátlókról, köztük a parekoxibról kimutatták, hogy növelik a pre- és a posztimplantációs veszteséget és az embryo-foetalis letalitást (lásd 5.1 és 5.3 pont). A terhesség első és második trimeszterében a Dynastat nem adható, csak ha egyértelműen szükséges.

#### Szoptatás

Császármetszés után a szoptató nőknek adott egyetlen adag parekoxib, a parekoxib és aktív metabolitja, a valdekoxib viszonylag kis mennyiségben történő átjutását eredményezte a humán anyatejbe, ez a csecsemő számára viszonylag alacsony dózist jelent (a testtömegre korrigált anyai dózis körülbelül 1%-a). Dynastat-ot nem szabad szoptató nőknek adni (lásd 4.3 pont).

#### Termékenység

A Dynastat, mint bármely más ismert ciklooxygenáz-/prostaglandinszintézis-gátló, nem javasolt olyan nőknek, akik teherbe kívánnak esni (lásd 4.3, 5.1 és 5.3 pont).

Hatásmechanizmusuk alapján, az NSAID-ok késleltethetik vagy megakadályozhatják a tüszőrepedést, amely néhány nő esetén reverzibilis terméketlenséggel járt. Azoknál a nőknél, akik nehezen esnek teherbe, vagy terméketlenségük kivizsgálása folyamatban van, fontolóra kell venni az NSAID-ok, köztük a Dynastat megvonását.



#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Azok a betegek, akik rossz közérzetet, szédülést vagy álmodást tapasztalnak a Dynastat alkalmazása után, tartózkodjanak a gépkocsivezetéstől és a gépek kezelésétől.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Dynastat leggyakoribb mellékhatása a hányinger. A legsúlyosabb mellékhatások nem gyakran vagy ritkán jelentkeznek, ezek közé tartoznak a cardiovascularis események, mint a myocardialis infarctus és a súlyos hypotensio, valamint a túlérzékenységi reakciók, mint az anaphylaxia, angiooedema és súlyos bőrreakciók. Coronaria bypass graft műtéten átesett, Dynastat-ot kapó betegeknél nagyobb a kockázata az olyan mellékhatásoknak, mint például a cardiovascularis/thromboemboliás események (köztük myocardialis infarctus, stroke/TIA, tüdőembólia és a mélyvénás thrombosis; lásd 4.3 és 5.1 pont), mély sebészi fertőzések és sternalis sebgyógyulási szövődmények.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása:

A következő mellékhatásokat olyan betegeknél jelentették, akik parecoxibot kaptak (N = 5402) 28, placebokontrollos klinikai vizsgálatban. A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a „gyakoriság nem ismert” oszlopban kerültek felsorolásra, mivel a rendelkezésre álló adatokból a megfelelő gyakoriságok nem állapíthatók meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások a MedDRA-terminológiának megfelelően, csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<b>Mellékhatás gyakorisági kategóriák</b>				
<i>Nagyon gyakori</i> (≥ 1/10)	<i>Gyakori</i> (≥ 1/100 - < 1/10)	<i>Nem gyakori</i> (≥ 1/1000 - < 1/100)	<i>Ritka</i> (≥ 1/10 000 - < 1/1000)	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>				
	Pharyngitis, osteitis alveolaris (száraz fogmeder)	rendellenes serosus váladékozás a sternalis sebekből, sebfertőzés		
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>				
	Postoperatív anaemia	Thrombocytopenia		
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>				
			Anaphylactoid reakció	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>				
	Hypokalaemia	Hyperglykaemia, anorexia		
<i>Pszichiátriai kórképek</i>				
	Agitatio, insomnia			
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>				
	Hypaesthesia, szédülés	Cerebrovascularis megbetegedés		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>				
		Fülfájás		
<i>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</i>				
		Myocardialis infarctus, bradycardia		A keringés összeomlása, pangásos szívelégtelenség, tachycardia

<b>Mellékhatás gyakorisági kategóriák</b>				
<i>Nagyon gyakori</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Gyakori</i> ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )	<i>Nem gyakori</i> ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )	<i>Ritka</i> ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Érbetegségek és tünetek</i>				
	Hypertensio, hypotensio	Hypertonia (súlyosbodó), orthostaticus hypotensio		
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>				
	Légzési elégtelenség	Tüdőembólia		Dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Hányinger	Hasi fájdalom, hányás, constipatio, dyspepsia, flatulentia	Gastroduodenalis fekély, gastrooesophagealis reflux betegség, szájszárazság, szokatlan bélhangok	Pancreatitis, oesophagitis, ajaködéma (száj körüli duzzanat)	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>				
	Pruritus, hyperhidrosis	Ecchymosis, kiütés, csalánkiütés		Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>				
	Hátfájás	Arthralgia		
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>				
	Oliguria		Akut veseelégtelenség	Veseelégtelenség
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>				
	Perifériás oedema	Asthenia, az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom, reakció az injekció beadásának helyén		Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiát és angioedemát
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>				
	Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett CPK-szint a vérben, emelkedett LDH-szint a vérben, emelkedett GOT-szint, emelkedett GPT-szint, emelkedett karbamidszint		
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>				
		beavatkozás utáni szövődmények (bőr)		

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysis jelentettek a valdecoxib alkalmazásával kapcsolatban, és nem zárható ki parecoxibkezelés esetén sem. Ezen felül a következő ritka, súlyos mellékhatásokat írták le nemszteroidgyulladásgátló-kezelés kapcsán, ezek előfordulása nem zárható ki Dynastat-kezelés során sem: bronchospasmus és hepatitis.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A parekoxib túlادagolásról szóló jelentések a parekoxib ajánlott dózisa mellett is leírt mellékhatásokkal állnak kapcsolatban.

Akut túlادagolás esetén megfelelő tüneti és támogató orvosi ellátás szükséges. Nincs specifikus antidotum. A parekoxib a valdekokoxib prodrugja. A valdekokoxib hemodialízissel nem távolítható el. Mivel a valdekokoxib nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, forszirozott diuresis vagy a vizelet alkalinizálása sem kellően hatékony módszer.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Gyulladásgátlók és rheuma-ellenes készítmények, coxibok, ATC-kód: M01AH04

A parekoxib a valdekokoxib prodrugja. A valdekokoxib szelektív COX-2-gátló széles klinikai dózistartományban. A ciklooxygenáz felelős a prosztaglandinok képződéséért. Két izoenzim ismert: COX-1 és COX-2. A COX-2 az az izoenzim, melynek működését proinflammatorikus stimulus indukálja, és amelyről feltételezik, hogy a fájdalom, gyulladás és láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért elsődlegesen felelős. A COX-2 közreműködik az ovulációban, implantációban, a ductus arteriosus záródásában, a vesefunkció szabályozásában és központi idegrendszeri funkciókban (lázkeltés, fájdalomérzékelés és kognitív funkciók) is. Szerepet játszhat a fekélygyógyulásban is. Emberben a COX-2-t kimutatták gyomorfekély körüli szövetben, de a fekélygyógyulásban ennek relevanciáját még nem igazolták.

Néhány COX-1-gátló nem-szteroid gyulladásgátló és a szelektív COX-2-gátlók thrombocytá-aggregációt gátló hatásának különbözősége klinikailag jelentős lehet thromboemboliás reakciók szempontjából veszélyeztetett betegeknél. A szelektív COX-2-gátlók csökkentik a szisztémás (így valószínűleg az endothelialis) prosztaciklin képződését a thrombocytá thromboxán-szintézisének befolyásolása nélkül. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége még nem ismert.

A parekoxibot számos nagy és kis műtét során alkalmazták. A Dynastat hatékonyságát fogászati, nőgyógyászati (hysterectomia), ortopédiai (térd- és csípőműtétek) és coronaria bypass graft műtéti fájdalmak esetén vizsgálták. Az első érzékelhető analgetikus hatás 7-13 perc múlva, a klinikailag már jelentős fájdalomcsillapító hatás 23-39 perc múlva jelentkezik, míg a hatás maximumát, a beadást követően 2 órán belül éri el az egyszeri 40 mg iv. vagy im. alkalmazott Dynastat. A 40 mg-os dózis analgetikus hatása a 60 mg im. vagy 30 mg iv. ketorolak hatásával volt összevethető. Egyszeri adag beadása után a fájdalomcsillapító hatás időtartama 6 órától több mint 12 órán át tartott, de a hatás a dózistól és a fájdalommodellől is függ.

### A parekoxib 3 napon túli alkalmazása

A vizsgálatok többsége a parekoxib legfeljebb 3 napig tartó adagolására volt tervezve. Összevonták és elemezték 3 olyan randomizált, placebokontrollos vizsgálat adatait, amelyekben a vizsgálati tervek lehetővé tették a parekoxib-kezelés 3 napon túli alkalmazását. 676 beteg összevont elemzésében 318 fő kapott placebót, és 358 fő kapott parekoxibot. A parekoxibbal kezelt betegek közül 317-en legfeljebb 4 napig, 32-en legfeljebb 5 napig kaptak parekoxibot, és mindössze 8 beteget kezeltek legfeljebb 6 napig, 1 beteget pedig 7 napig vagy tovább ezzel a készítménnyel. A placebóval kezelt betegek közül 270-en legfeljebb 4 napig, 43-an legfeljebb 5 napig kaptak placebót, és mindössze 3 beteget kezeltek legfeljebb 6 napig, 2 beteget pedig 7 napig vagy tovább placebóval. A két csoport

demográfiai jellemzői hasonlóak voltak. A kezelés időtartamának átlaga 4,1 (szórás: 0,4) nap volt parekoxib esetén és 4,2 (szórás: 0,5) nap placebo esetén, az időtartam parekoxib esetén 4 és 7 nap között, placebo esetén 4 és 9 nap között változott. A nemkívánatos események előfordulása 4–7 napig parekoxibot kapó betegeknel (medián időtartam 4 nap) a kezelés 3. napja után alacsony és a placebóval megfigyelthez hasonló volt.

#### Opioid-megtakarító hatás

Egy placebokontrollos, ortopédiai és általános sebészeti vizsgálatban (n=1050) a betegek – az általuk kontrollált opioid-terápiát is magában foglaló standard kezelés mellett – Dynastat-ot kaptak intravénásan, 40 mg-os kezdő parenterális adagban, melyet legalább 72 óráig napi kétszer 20 mg adása követett. A Dynastat-kezeléssel az opioid-alkalmazás csökkenésének mértéke a második napon 7,2 mg (37%), a harmadik napon 2,8 mg (28%) volt. Az opioidok alkalmazásának ezen csökkenéséhez a betegek által jelentett opioid-tünetek okozta distressz jelentős csökkenése társult. A fájdalom további enyhülése volt kimutatható az opioidok önmagukban történő alkalmazásához képest. Egyéb műtéti beavatkozásoknál a további vizsgálatok hasonló megfigyeléseket igazoltak. Nincs arra utaló adat, hogy a placebóhoz képest kevesebb összesített nemkívánatos esemény társulna a parekoxib alkalmazásához opioidokkal történő egyidejű adásuk esetén.

#### Gastrointestinalis vizsgálatok

Rövid ideig tartó (7 napos) vizsgálatokban megállapították, hogy Dynastat-tal kezelt egészséges fiatalok és idősek ( $\geq 65$  éves) esetében az endoszkópiásan diagnosztizált fekélyek vagy erózió gyakorisága (5-21%) habár nagyobb volt, mint a placebóval kezeltéknél (5-12%), de statisztikailag szignifikánsan kisebb, mint az megfigyelhető volt a nem-szteroid gyulladásgátlók alkalmazásánál (66-90%).

#### CABG-műtéteket követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatok

A szokásos nemkívánatos események jelentésen túl egy független szakértői bizottság által előre meghatározott eseménycsoportokat vizsgáltak két placebokontrollos gyógyszerbiztonsági vizsgálat során, melyekben a betegek legalább 3 napig parekoxib-kezelésben részesültek, majd szájon át történő valdekoxib-kezelésre állították át őket együttesen 10-14 napra. Minden beteg a szokásos fájdalomcsillapító kezelésben részesült a vizsgálat alatt. A két vizsgálatban az összesített nemkívánatos esemény-profil hasonló volt az aktív és placebokezelés során.

A két CABG-műtétes vizsgálat során a randomizációt megelőzően és a vizsgálat során végig kis dózisú acetilszalicilsavat kaptak a betegek.

Az első CABG-vizsgálatban olyan betegeket értékelték, akiket naponta kétszer 40 mg iv. parekoxibbal kezelték legalább 3 napig, majd ezt egy 14 napos kettős vak, placebokontrollos vizsgálat követte, amelyben a betegek napi kétszer 40 mg valdekoxib (parekoxib /valdekoxib csoport) (n = 311) vagy placebo/placebo (n = 151) kezelést kaptak. Kilenc előre meghatározott mellékhatás-kategóriát értékelték (cardiovascularis thromboemboliás események, perikarditisz, újonnan megjelent vagy exacerbált pangásos szívelégtelenség, veseelégtelenség/károsodás, a gastrointestinalis traktus felső részén jelentkező fekélyek, mint szövődmények, a gastrointestinalis traktuson kívüli nagy vérzések, fertőzések, nem fertőzőes eredetű tüdőbetegségek szövődményei és halál). A parekoxib/valdekoxib kezelési csoportban a placebo/placebo kezelési csoporthoz képest szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) nagyobb gyakorisággal fordultak elő a cardiovascularis/thromboemboliás események (myocardialis infarctus, iszkémia, cerebrovascularis törtézés, mélyvénás trombózis és tüdőembólia) az iv. adagolási időszakban (2,2% és 0,0% a vonatkozó sorrendben) és az egész vizsgálat időtartama alatt (4,8% és 1,3% a vonatkozó sorrendben). Műtéti seb (leginkább a sternalis sebet érintő) szövődményeit nagyobb gyakorisággal figyelték meg parekoxib/valdekoxib-kezelés során.

A második CABG-műtéttel kapcsolatos vizsgálatban négy előre meghatározott eseménykategóriát értékelték (cardiovascularis/thromboemboliás; vesekárosodás/veseelégtelenség; a gastrointestinalis traktus felső részén kialakuló fekély/vérzés; a műtéti seb szövődménye). A betegeket a CABG-műtétet követő 24 órán belül az alábbi módon randomizálták: kezdeti 40 mg iv. parekoxib-dózis, majd 20 mg iv. parekoxib 12 óránként legalább 3 napon át, amit *per os* valdekoxib követ (20 mg 12 óránként) (n = 544) a 10 napos kezelési időszak végéig; iv. placebo, amelyet *per os* valdekoxib adása követ (n = 544); vagy iv. placebo, amelyet *per os* placebo követ (n = 548). A parekoxib/valdekoxib kezelési csoportban a cardiovascularis/thromboemboliás kategóriában az események szignifikánsan ( $p = 0,033$ ) nagyobb gyakoriságot mutatták ki (2,0%) a placebo/placebo kezelési csoporthoz (0,5%) képest. A

placebo/valdecoxib-kezelés a cardiovascularis/thromboemboliás események nagyobb gyakoriságával járt együtt a placebokezeléshez képest, de ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikanciát. A placebo/valdecoxib kezelési csoportban a hat közül három cardiovascularis thromboemboliás esemény a placebo kezelési időszakban jelentkezett; ezek a betegek nem kaptak valdecoxibot. Mindhárom csoportban a leggyakoribb előre meghatározott események a műtéti seb szövődményei kategóriát érintették, köztük a sebészi mélyrétegű fertőzéseket és a sternalis seb gyógyulási szövődményeit.

Egyetlen más előre meghatározott kategóriát illetően sem voltak szignifikáns különbségek az aktív kezelések és a placebo között (vesekárosodás/veseelégtelenség, a gastrointestinalis traktus felső részét érintő szövődmények, illetve a műtéti sebbel kapcsolatos szövődmények).

#### Általános sebészet

Egy kiterjedt ( $n = 1050$ ), ortopédiai/általános nagysebészeti vizsgálatban a betegek kezdeti adagként 40 mg iv. parecoxibot kaptak, amelyet 12 óránként 20 mg iv. dózis követett legalább 3 napon át, majd *per os* valdecoxibot (20 mg 12 óránként) adtak ( $n = 525$ ) a 10 napos kezelési időszak további részében, vagy az iv. placebot követően *per os* placebo alkalmaztak ( $n = 525$ ). Ezen műtéten átesett betegeknél nem mutatkoztak szignifikáns eltérések a parecoxib/valdecoxib- és a placebokezelések között az általános gyógyszerbiztonsági profil tekintetében, beleértve a négy, fent leírt második CABG-műtéti vizsgálatnál, előre meghatározott eseménykategóriát is.

#### Thrombocytavizsgálatok

Többszöri adagokkal egészséges fiatalokon és időseken ( $\geq 65$  év) végzett kisebb vizsgálatokban napi kétszer adott 20 vagy 40 mg Dynastat-adag nem mutatott hatást sem a thrombocytá-aggregációra, sem a vérzési időre, összehasonlítva a placeboval. A napi kétszeri 40 mg Dynastat-kezelés fiatalokon nem volt hatással az acetilszalicilsav által gátolt thrombocytá-funkcióra (lásd 4.5 pont).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A parecoxib iv. vagy im. alkalmazás után a májban enzimatis hidrolízis útján gyorsan valdecoxibbá alakul át.

#### Felszívódás

Egyszeri Dynastat-dózis beadása után a valdecoxib expozíciója, amint az a plazmakoncentráció vs. idő görbe alatti területből (AUC), valamint a csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) adataiból kitűnik, hozzávetőleg lineáris a klinikai dózistartományban. Az AUC, illetve a  $C_{max}$  lineáris napi kétszeri 50 mg iv., illetve 20 mg im. dózissal. Napi kétszeri adagolás mellett a valdecoxib dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 4 napon belül kialakult.

A valdecoxib  $C_{max}$ -át 20 mg parecoxib egyszeri iv., illetve im. adását követően kb. 30 perc, illetve kb. 1 óra alatt éri el. A valdecoxib expozíciója iv. vagy im. alkalmazása után hasonló az AUC-t, és a  $C_{max}$ -ot illetően. A parecoxib expozíciója iv. vagy im. alkalmazása után hasonló az AUC-t illetően. A parecoxib  $C_{max}$ -átlaga im. adagolást követően kisebb volt az iv. bolusban történt adagolásénál, amely a lassabb extravascularis felszívódásnak tulajdonítható. Ez a csökkenés azonban klinikailag nem jelentős, mivel a valdecoxib  $C_{max}$ -értéke összevethető a parecoxib im., illetve iv. alkalmazását követően.

#### Eloszlás

Az iv. alkalmazott valdecoxib megoszlási térfogata kb. 55 liter. A plazmafehérjékhez való kötődés mértéke körülbelül 98%-os az ajánlott legnagyobb, 80 mg/nap dózissal elért koncentrációtartományban. A parecoxib nem, de a valdecoxib kiterjedten oszlik el a vörsvérttestekben.

#### Biotranszformáció

A parecoxib *in vivo* gyorsan és majdnem teljesen valdecoxibbá és propionsavvá alakul át körülbelül 22 perces plazma-felezési idővel. A valdecoxibot kiterjedt májmetabolizmus jellemzi, több lehetséges reakcióúttal, beleértve a citokróm P450- (CYP) függő (CYP3A4 és CYP2C9) izoenzimek, és a szulfonamid csoport glükuronidációját is (20%). A valdecoxib (CYP által) hidroxilált metabolitja, melyet a humán plazmában kimutattak, COX-2-gátló hatású. Ez a metabolit a valdecoxib

koncentrációjának kb. 10%-át teszi ki és tekintettel a metabolit kis koncentrációjára, nem várható, hogy a terápiás dózisban alkalmazott parekoxib klinikai hatását jelentősen befolyásolná.

#### Elimináció

A valdekoxib a májmetabolizáció útján eliminálódik, melynek során a bevitt dózisonak kevesebb mint 5%-a ürül a vizelettel változatlan formában. Változatlan formában maradt parekoxibot a vizeletben nem, a székletben pedig csak nyomokban találtak. A dózisonak körülbelül 70%-a inaktív metabolitként távozik a vizelettel. A valdekoxib plazma-clearance-e ( $Cl_p$ ) körülbelül 6 l/óra. Parekoxib iv. vagy im. alkalmazását követően a valdekoxib eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) körülbelül 8 óra.

#### Idősek

A Dynastat-ot 335 idős (65-96 éves) betegnek adták farmakokinetikai és terápiás célú vizsgálatok során. Egészséges idős egyéneknél a *per os* adagolt valdekoxib látszólagos clearance-értéke csökkent, ami közel 40%-os plazmaexpozíció- (AUC) emelkedéshez vezetett fiatal egészséges személyekhez viszonyítva. Testtömegkilogramm szerint adagolva a valdekoxib dinamikus egyenesúlyi plazmaexpozíciója 16%-kal volt nagyobb idős nőknél idős férfiakhoz viszonyítva (lásd 4.2 pont).

#### Vesekárosodás

Különböző fokú vesekárosodásban szenvedőknek 20 mg iv. Dynastat-ot adtak, és azt tapasztalták, hogy a parekoxib gyorsan kiürült a plazmából. Miután a valdekoxib renális eliminációjának nincs számottevő jelentősége, nem volt klinikailag szignifikáns eltérés a valdekoxib-clearance-ben súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialízis alatt álló betegek esetében sem (lásd 4.2 pont).

#### Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodás nem lassította a parekoxib átalakulásának arányát vagy mértékét valdekoxibbá. Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh-érték: 7-9) esetén a Dynastat-kezelést a szokásos adag felével kell kezdeni és a maximális napi adagot is 40 mg-ra kell csökkenteni, mivel a valdekoxib-expozíció több mint a duplája (130%) volt ezeknél a betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat, ezért ilyen betegeknél a Dynastat adása ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági vagy ismételt adagolású dózistoxicitási – nem klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a parekoxib maximális dózisának kétszeresét adva a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Mindazonáltal, kutyák és patkányok ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatában a szisztémás valdekoxib- (a parekoxib aktív metabolitja) expozíció hozzávetőleg 0,8-szerese volt az idősebb humán egyéneknél alkalmazott napi maximális terápiás dózis (80 mg/nap) szisztémás expozíciójának. A nagyobb dózis a bőrfekélyk súlyosbodásával és gyógyulásának lassulásával járt együtt, amely feltehetően COX-2-gátló hatására vezethető vissza.

Nyulakon végzett reprodukciós toxikológiai vizsgálatok szerint megnőtt a beágyazódást követő vetélés, reszorpció és a magzati súly retardációjának gyakorisága olyan dózisos alkalmazásakor, amelyek az anyánál még nem okoztak toxicitást. Sem a nőstény, sem a hím patkányok fertilitására nem volt hatással a parekoxib.

A parekoxib hatását nem vizsgálták a késői terhességben, vagy a pre-és postnatalis időszakban.

Szojtató patkányoknak egyszeri adagban, iv. adva a parekoxibot, a tejben hasonló parekoxib- és valdekoxib-koncentrációt, valamint a valdekoxib aktív metabolitjának hasonló koncentrációját mértek, mint az anyai plazmában.

A parekoxib karcinogenitási potenciálját nem értékelték.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Por

Dinátrium-hidrogén-foszfát

Foszforsav és/vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

#### Oldószer

Nátrium-klorid

Sósav és/vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A Dynastat-ot és opioidokat tilos egy fecskendőben beadni.

Ringer-laktát oldatos injekció vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció oldószerként történő használata **nem** ajánlott, mert a parekoxib kicsapódását okozza.

Injekcióhoz való víz alkalmazása **nem** ajánlott, mert az így nyert oldat nem izotóniás.

A Dynastat-ot nem szabad semmilyen más gyógyszert tartalmazó iv. szerelékbe adni. Az iv. szerelék a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilitás (lásd 6.6 pont).

Nem ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció, vagy más, a 6.6 pontban nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

A fel nem oldott készítmény felhasználhatósági időtartama 3 év.

Az elkészített oldat (melyet nem szabad hűtőszekrényben tárolni vagy fagyasztani) fizikai-kémiai stabilitása 25 °C-on 24 órán át bizonyított. Ezért a feloldott készítmény maximális felhasználhatósági időtartamát 24 órának kell tekinteni. Ugyanakkor a injekcióban adható készítmények mikrobiológiai fertőzésének kockázata miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, hacsak az elkészítés nem ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt. Ha ezek a követelmények nem teljesülnek, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez 25 °C-on általában nem lehet hosszabb, mint 12 óra.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást.

A feloldott gyógyszer tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

#### Parekoxib-nátriumot tartalmazó injekciós üveg

Gumidugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és bíbor lepattintható polipropilén védőlappal lezárt színtelen, I. típusú injekciós üveg (5 ml).

#### Oldószerampulla

2 ml-es ampulla: színtelen, semleges, I. típusú üveg.

A Dynastat steril, a készítmény egy egységét tartalmazó injekciós üvegben, és 2 ml töltettérfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó 2 ml-es ampullával kerül forgalomba (lásd a kiszerezési egységeket és kiszerezési formákat alább).

#### Kiszerezési egységek:

1 + 1 kiszerezés: tartalma 1 db port tartalmazó injekciós üveg és 1 db oldószerampulla  
3 + 3 kiszerezés: tartalma 3 db port tartalmazó injekciós üveg és 3 db oldószerampulla  
5 + 5 kiszerezés: tartalma 5 db port tartalmazó injekciós üveg és 5 db oldószerampulla

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A Dynastat-ot felhasználása előtt el kell készíteni. A Dynastat tartósítószermentes. Elkészítéséhez aszeptikus körülmények szükségesek.

#### Oldószerek az elkészítéshez

A Dynastat 40 mg feloldását 2 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal végezze.

**Csak** az alábbi oldószerek alkalmasak még a feloldáshoz:

- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió

#### Elkészítési folyamat

A liofilizált parekoxibot (parekoxib formájában) aszeptikus körülmények között oldja fel. A 40 mg-os parekoxib injekciós üveg bíbor lepattintható védőlapjának levétele után szabadabbá válik a gumidugó középső felszíne. Steril fecskendő és tű segítségével a fecskendőbe 2 ml megfelelő oldószert kell felszívni, majd a gumidugó középső felszínének átszűrésével a folyadékot a 40 mg-os injekciós üvegben lévő porhoz kell fecskendezni. Az oldás az injekciós üveg óvatos, körkörös mozzgatásával történjen. Az oldat tisztaságát a felhasználás előtt meg kell vizsgálni. Az injekciós üveg teljes tartalmát, a fecskendőbe történő visszaszívás után, egyszerre kell beadni.

Feloldás után a folyadéknak átlátszó oldatnak kell lennie. A Dynastat-ot még a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne szilárd részecskék, és szintelen-e az oldat. Az oldatot nem szabad használni, ha elszíneződött, homályos vagy szilárd részecskék figyelhetők meg benne. A Dynastat-ot az elkészítés után 24 órán belül fel kell használni (lásd 6.3 pont), vagy meg kell semmisíteni.

Az elkészített oldat izotóniás.

#### Kompatibilitás az iv. szerelékben lévő oldattal

A megfelelő oldószerekkel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra készült. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles



Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/209/006-008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. január 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgium

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ: 40 mg injekciós üveg**

**DOBOZ SZÖVEG – EU/1/02/209/005**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynastat 40 mg por oldatos injekcióhoz  
parekoxib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 40 mg parekoxibot tartalmaz, 42,36 mg parekoxib-nátrium formájában.  
2 ml oldószerrel történt feloldás után a parekoxib koncentrációja 20 mg/ml. Tehát az elkészített oldat 2 milliliterenként 40 mg parekoxibot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Dinátrium-hidrogén-foszfát, foszforsav és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos injekcióhoz

10 db injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Intravénás vagy intramuscularis alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni (legfeljebb 24 órán belül, amennyiben aseptikusan készítették), és nem szabad fagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást. További tárolási információért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/209/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynastat 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG: 40 mg**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE – EU/1/02/209/005**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynastat 40 mg por injekcióhoz

parekoxib  
iv./im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ: 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz**

**DOBOZ SZÖVEG – EU/1/02/209/006**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynastat 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz  
parekoxib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 40 mg parekoxibot tartalmaz, 42,36 mg parekoxib-nátrium formájában.  
2 ml oldószerrel történt feloldás után a parekoxib koncentrációja 20 mg/ml. Tehát az elkészített oldat 2 milliliterenként 40 mg parekoxibot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Dinátrium-hidrogén-foszfátot, foszforsavat és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

A 2 ml-es oldószer ampulla tartalma: nátrium-klorid, sósav, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 db injekciós üveg és 1 db oldószer ampulla

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Intravénás vagy intramuscularis alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni (legfeljebb 24 órán belül, amennyiben aszeptikusan készítették), és nem szabad fagyasztni vagy hűtőszekrényben tárolni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer feloldás előtt nem igényel különleges tárolást. További tárolási információért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)**

EU/1/02/209/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynastat 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ: 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz**

**DOBOZ SZÖVEG – EU/1/02/209/007**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynastat 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz

parecoxib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 40 mg parecoxibot tartalmaz, 42,36 mg parecoxib-nátrium formájában. 2 ml oldószerrel történt feloldás után a parecoxib koncentrációja 20 mg/ml. Tehát a feloldott por 2 milliliterenként 40 mg parecoxibot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Dinátrium-hidrogén-foszfátot, foszforsav és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

A 2 ml-es oldószer ampulla tartalma: nátrium-klorid, sósav, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

3 db injekciós üveg és 3 db oldószer ampulla

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI**

Lásd a mellékelt betegájékoztatót. Intravénás vagy intramuscularis alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni (legfeljebb 24 órán belül, amennyiben aszeptikusan készítették), és nem szabad fagyasztani vagy hűtőszekrényben tárolni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást. További tárolási információért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)**

EU/1/02/209/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynastat 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ: 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz**

**DOBOZ SZÖVEG – EU/1/02/209/008**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dynastat 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz  
parekoxib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 40 mg parekoxibot tartalmaz, 42,36 mg parekoxib-nátrium formájában.  
2 ml oldószerrel történt feloldás után a parekoxib koncentrációja 20 mg/ml. Tehát az elkészített oldat 2 milliliterenként 40 mg parekoxibot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Dinátrium-hidrogén-foszfátot, foszforsavat és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

A 2 ml-es oldószer ampulla tartalma: nátrium-klorid, sósav, nátrium-hidroxid és injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

5 db injekciós üveg és 5 db oldószer ampulla

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Intravénás vagy intramuscularis alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni (legfeljebb 24 órán belül, amennyiben aseptikusan készítették), és nem szabad fagyasztni vagy hűtőszekrényben tárolni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást. További tárolási információért lásd a betegtájékoztatót.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)**

EU/1/02/209/008

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dynastat 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG: 40 mg**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 és EU/1/02/209/008**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Dynastat 40 mg por injekcióhoz  
parecoxib  
iv./im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**OLDÓSZER AMPULLA CÍMKÉJE: 2 ml**

**AMPULLA CÍMKESZÖVEGE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 és EU/1/02/209/008**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Oldószer Dynastat 40 mg-hoz

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

2 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Dynastat 40 mg por oldatos injekcióhoz parekoxib

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dynastat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dynastat alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dynastat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dynastat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Dynastat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dynastat hatóanyagként parekoxibot tartalmaz.

A Dynastat műtéten átesett felnőtteknél a fájdalom rövid távú kezelésére szolgál. Az úgynevezett COX-2-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik (*ciklooxygenáz-2-gátlók* rövid elnevezése). A szervezetben a *prostaglandinnak* nevezett anyagok bizonyos esetekben fájdalmat keltenek és duzzanatot okoznak. A Dynastat úgy működik, hogy csökkenti ezeknek a prostaglandinoknak a mennyiségét.

#### 2. Tudnivalók a Dynastat alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Dynastat-ot

- ha allergiás a parekoxibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha bármilyen gyógyszer súlyos allergiás reakciót (különösen, ha súlyos bőrreakciót) váltott ki Önnél,
- ha volt allergiás reakciója úgynevezett „szulfonamid” gyógyszerekre (ezek pl. antibakteriális szerek fertőzések kezelésére),
- ha jelenleg gyomor- vagy bélfekélye van, vagy vérzése van a gyomorban vagy bélben,
- ha allergiás reakciója volt acetilszalicilsav (aszpirin) vagy más nem-szteroid gyulladásgátló vegyület (pl. ibuprofén) vagy COX-2-gátló gyógyszerek szedése során. Ilyenkor felléphet zihálás (hörgögörcs miatt), erősen eldugult orr, bőrviszketés, bőrkiütés vagy duzzanat az arcon, az ajkakon vagy a nyelven, más allergiás reakciók, vagy orrpolip ezen gyógyszerek bevétele után,
- ha több mint 6 hónapos terhes,
- ha szoptat,
- ha súlyos májbetegsége van,
- ha gyulladós bélbetegsége van (colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség),
- ha szívelégtelenségben szenved,
- ha szívműtét vagy verőérműtét előtt áll (beleértve bármilyen szívkoszorúér-beavatkozást),
- ha igazoltan szívbetegségben és/vagy agyi érrendszeri betegségben szenved, pl. szívrohama, agyi érkatasztrófája (sztrókja), átmeneti agyi vérkeringési zavara („mini sztrókja”), szív- vagy

agyi érelzáródása volt, vagy az elzáródást megszüntető, illetve áthidaló („bypass”) műtéten esett át,

- ha vérkeringésével problémája van vagy volt (perifériás verőérbetegség).

Ha ezek közül Önnél bármelyik is fennáll, nem kaphatja meg az injekciót. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

**Ne alkalmazza a Dynastat-ot**, ha jelenleg gyomor- vagy bélfekélye, vagy emésztőrendszeri vérzése van.

**Ne alkalmazza a Dynastat-ot**, ha súlyos májbetegségben szenved.

A Dynastat alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha korábban volt gyomor-bél rendszeri fekélye, vérzése vagy átfürődése,
- ha acetilszalicilsavat (aszpirin) vagy más nem-szteroid gyulladásgátlót (pl. ibuprofén) szed,
- ha dohányzik vagy alkoholt fogyaszt,
- ha Ön cukorbeteg,
- ha Önnek mellkasi fájdalom (úgynevezett anginája), illetve véralvadási problémája van, ha magas a vérnyomása vagy a koleszterinszintje,
- ha vérlemezkék összecsapódását (aggregációját) gátló készítményt szed,
- ha szervezetében folyadék halmozódik fel (vizenyő, úgynevezett ödéma),
- ha májbetegsége vagy vesebetegsége van,
- ha ki van száradva, ez hasmenés vagy hányás miatt fordulhat elő, vagy ha nem volt képes folyadékot inni,
- ha fertőzése van; a készítmény ugyanis elfedi a lázat (amely a fertőzés egyik jele),
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (pl. warfarin/warfarinhoz hasonló véralvadásgátlók vagy újfajta, szájon át szedett véralvadásgátlók, pl. apixabán, dabigatrán és rivaroxabán) szed,
- ha az úgynevezett kortikoszteroidok közé tartozó gyógyszert szed (pl. prednizon),
- ha depresszió kezelésére olyan gyógyszert szed, amely a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók osztályába tartozik (pl. szertralin).

A Dynastat vérnyomásemelkedést vagy a már meglévő magas vérnyomás súlyosbodását okozhatja, amely a szívbetegségekkel összefüggő mellékhatások számának az emelkedéséhez vezethet. Előfordulhat, hogy a Dynastat-kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön vérnyomását.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekek és 18 év alatti serdülők nem kaphatnak Dynastat-ot.

### **Egyéb gyógyszerek és a Dynastat**

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert** a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A gyógyszerek néha befolyásolhatják egymás hatásait. Orvosa csökkentheti a Dynastat vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek adagját, de az is lehet, hogy más gyógyszer szedésére lesz szüksége. Különösen fontos az alábbi készítmények megemlítése:

- acetilszalicilsav (aszpirin) vagy más gyulladásgátló gyógyszerek
- flukonazol vagy ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- ACE-gátlók, angiotenzin II-receptorblokkolók, béta-blokkolók és vízhajtók (magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére)
- ciklosporin vagy takrolimusz (szervátültetés után használják)
- warfarin vagy warfarinhoz hasonló gyógyszer (vérrögképződés megelőzésére használják), beleértve az újabb gyógyszereket is, mint például az apixabán, dabigatrán és rivaroxabán
- lítium (depresszió kezelésére használják)
- rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére használják)

- ritmuszavar elleni gyógyszerek (szabálytalan szívverés kezelésére)
- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére)
- metotrexát (reumás ízületi gyulladás vagy daganatos megbetegedés kezelésére)
- diazepam (nyugtató hatás elérésére és szorongás oldására)
- omeprazol (fekélyek kezelésére)

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- **Ha terhes vagy teherbe szeretne esni**, tájékoztassa orvosát. A Dynastat nem javasolt a terhesség első 6 hónapjában, és nem szabad Dynastat-ot kapnia a terhesség utolsó 3 hónapjában.
- **Ha szoptat**, tilos Dynastat-ot kapnia, mert a Dynastat egy kis része átjut az anyatejbe.
- A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek – így a Dynastat is – megnehezíthetik a teherbe esést. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeket szeretne, illetve ha nem sikerül teherbe esnie.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha az injekció után szédülne vagy fáradtnak érezné magát, ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi újra jobban magát.

### **A Dynastat nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Dynastat-ot?**

A Dynastat-ot orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Az injekció beadását megelőzően feloldják a port, majd az injekciót vénába vagy izomba adják be. A Dynastat-ot adhatják gyorsan és közvetlenül a vénába vagy egy meglévő intravénás szerelékbe (egy vékony cső, ami a vénába vezet), vagy adhatják lassan és mélyen egy izomba. A Dynastat-ot rövid ideig alkalmazzák, kizárólag a fájdalom csillapítására.

### **A szokásos kezdőadag 40 mg.**

Az első adag után 6-12 órával Ön kaphat egy további adagot – 20 mg-ot vagy 40 mg-ot.

### **24 órán belül nem kaphat többet 80 mg-nál.**

### **Bizonyos betegek kisebb adagot kaphatnak:**

- májbeteg;
- súlyos vesebetegségben szenvedő betegek;
- 65 év fölötti betegek, akiknek testtömege 50 kg-nál kevesebb;
- flukonazol (gombaellenes szert) szedők.

**Ha a Dynastat-ot erős fájdalomcsillapítókkal (úgynevezett opioid fájdalomcsillapítókkal), mint például a morfinnal alkalmazzák egyidejűleg**, a Dynastat adagja azonos lesz a fent részletezettekkel.

**Ha az előírtnál több Dyanstat-ot alkalmaztak Önnél**, olyan mellékhatásokat tapasztalhat, melyeket az ajánlott adag mellett jelentettek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Hagyja abba a Dynastat alkalmazását, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- ha kiütés vagy fekélyesedés jelentkezik testének bármely részén (pl. bőr, száj, szem, arc, ajak vagy nyelv), vagy allergiás reakció bármely más jele mutatkozik, mint például bőrkiütés, az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata, mely ziháló légzést okozhat, nehézlégzés vagy nyelési nehézség – ez **ritkán** fordul elő,
- ha hólyagok vannak a bőrén vagy bőre lehámlik– ez **ritkán** fordul elő,
- bőrreakciók bármikor felléphetnek, de leggyakrabban a kezelés első hónapjában, és a jelentések alapján úgy tűnik, hogy ezek a reakciók gyakrabban fordulnak elő a valdecoxib (egy, a parecoxibbal rokon gyógyszer), mint más COX-2-gátlók esetében,
- ha sárgaság jelentkezik (ilyenkor bőre vagy a szemfehérje sárga lesz),
- ha a gyomor- vagy bélvérzés bármilyen jele tapasztalható, pl. széklete fekete vagy vérrel festett, vagy vért hány.

**Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet**

- hányinger

**Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**

- vérnyomásváltozás (emelkedés vagy csökkenés)
- hátfájás
- a boka, a láb, illetve a lábfej duzzanata (vízviisszatartás)
- zsibbadás – bőre érzéketlenné válhat a fájdalomra és a tapintásra
- hányás, gyomorfájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bőfőgés és bélgázképződés
- rendellenes veseműködést mutató vizsgálati eredmények
- izgatottság, álmatlanság
- szédülés
- vérszegénység kialakulásának kockázata – műtétet követően eltérés a vörösvértestek számában, ami fáradékonyságot és fulladásérzést okozhat
- torokfájás, nehézlégzés (légszomj)
- bőrviszketés
- kevesebb vizelet ürítése, mint általában
- száraz fogmeder (foghúzás utáni gyulladás és fájdalom)
- fokozott izzadás
- alacsony káliumszint a vérvizsgálati eredményben

**Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- szívroham
- fennáll az agyérbetegség, pl. agyi érkatasztrófa (sztrók) vagy átmeneti agyi vérellátási zavar (transziens iszkémiás attack)/mini-sztrók vagy mellkasi fájdalom (angina), valamint a szívet vagy az agyat ellátó vérerek elzáródásának kockázata
- vérrög a tüdőkből
- magas vérnyomás súlyosbodása
- emésztőrendszer fekélyei, krónikus gyomorsav-visszafolyás
- a szívverés lassulása
- felálláskor kialakuló alacsony vérnyomás
- kóros májfunkciós tesztteredmények
- csökkent vérlemezkeszám miatt könnyen kialakuló véraláfutások
- műtéti sebek elfertőződése, műtéti sebek kóros váladékozása
- bőrelszíneződés vagy véraláfutás
- műtétet követő sebgyógyulási szövődmények
- magas vércukorszint
- fájdalom az injekció beadásának helyén vagy egyéb reakció az injekció beadásának helyén
- kiütés vagy kiemelkedő, viszkető kiütés (csalánkiütések)

- étvágytalanság (anorexia)
- ízületi fájdalom
- a szívet, az agyat vagy az izomszövetet érő károsodást vagy megterhelést jelző enzimek magas szintje a vérvizsgálati eredményekben
- szájszárazság
- izomgyengeség
- fülfájás
- szokatlan bélhangok

**Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- kiütés vagy fekélyképződés testének bármely részén (pl. bőr, száj, szem, arc, ajkak vagy nyelv), vagy allergiás reakció bármely más jele, például bőrkiütés, az arc, az ajkak és a nyelv duzzanata, zihálás, nehézlégzés vagy nyelési nehézség (halálos kimenetelű lehet)
- duzzanat, bőrhólyagosodás, hámlás
- akut veseelégtelenség
- hepatitisz (májgyulladás)
- nyelőcsőgyulladás
- hasnyálmirigy-gyulladás (hasfájást okozhat)

**Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg**

- nagyon alacsony vérnyomás következtében fellépő ájulás
- szívelégtelenség
- veseelégtelenség
- szapora vagy szabálytalan szívverés
- légszomj

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Dynastat-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható; Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást.

Javasolt, hogy a Dynastat az oldószerral történt összekeverése után a lehető legrövidebb időn belül felhasználásra kerüljön, ugyanakkor tárolható, ha a beteg tájékoztató végén feltüntetett utasítások szigorúan betartásra kerülnek.

Az injekciós oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. **Ha részecskék vannak** az injekciós oldatban, vagy a por vagy az oldat elszíneződött, nem használható fel a készítmény.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Dynastat?**

- A készítmény hatóanyaga a parekoxib (parekoxib-nátrium formájában). 40 mg parekoxibot tartalmaz injekciós üvegenként (ami 42,36 mg parekoxib-nátriumnak felel meg). 2 ml

oldószerben történt feloldás után 20 mg/ml parekoxibot tartalmaz. 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatban történt feloldás után a Dynastat kb. 0,44 mEq nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

- Egyéb összetevők:  
Dinátrium-hidrogén-foszfát  
Foszforsav és/vagy nátrium-hidroxid (a kémhatás (pH) beállításához).

### **Milyen a Dynastat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Dynastat fehér vagy törtfehér por.

Por, dugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és bíbor lepattintható védőlappal lezárt színtelen injekciós üvegbe töltve (2 ml).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

Gyártó: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>**

-----

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**Adagolás:** Az ajánlott adag 40 mg intravénásan (iv.) vagy intramuscularisan (im.) adva, szükség esetén 6-12 óránként további 20 mg vagy 40 mg adható. A napi adag ne haladja meg a 80 mg-ot. Az iv. bolus injekció beadható gyors ütemben közvetlenül a vénába vagy egy, már bekötött infúzióba. Az im. injekciót lassan kell adagolni, mélyen az izomba.

Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Mivel a specifikus ciklooxygenáz-2- (COX-2) gátlók cardiovascularis kockázata az adaggal és az expozíció idejével emelkedhet, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatásos napi dózist kell alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során súlyos hypotensio eseteiről számoltak be nem sokkal a parecoxib beadását követően. Az esetek némelyike az anaphylaxia egyéb tünetei nélkül jelentkezett. A kezelőorvosnak felkészültnek kell lennie a súlyos hypotensio kezelésére.

**Az injekció intramuscularisan (im.) vagy intravénásan (iv.) adandó.** Az im. injekciót lassan és mélyen az izomba kell adni, míg az iv. bolus injekció adható gyorsan, közvetlenül a vénába vagy vénába kötött infúzióval.

### **Alkalmazási módok az iv. és im. alkalmazáson kívül**

Az iv. és im. alkalmazáson kívül más alkalmazási módokat (pl. intraarticularis, intrathecalis) nem vizsgáltak, azok nem alkalmazhatók.

### **Oldószerrek az elkészítéshez**

**Ez a készítmény nem elegíthető más gyógyszerrel.** A készítmény csak az alábbi oldószerrek valamelyikével oldható:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió;
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió; vagy
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió.

Az alábbi oldatok **nem** alkalmazhatók a feloldáshoz:

- Ringer-laktát oldatos injekció vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció oldószerként történő használata nem ajánlott, mert a parecoxib kicsapódását okozza.
- Az elkészítéshez steril, injekcióhoz való víz, mint oldószer nem ajánlott, mert az így nyert oldat **nem** izotóniás.

### **Elkészítési folyamat**

**A liofilizált parecoxibot (parecoxib-nátrium formában) aseptikus körülmények között oldja fel.** 40 mg-os injekciós üveg: távolítsa el a 40 mg-os parecoxib injekciós üveg bíbor lepattintható védőlapját, hogy szabaddá váljon a gumidugó középső felszíne. Steril fecskendő és tű segítségével szívjon fel a fecskendőbe 2 ml megfelelő oldószert, majd a gumidugó közepét átszúrva fecskendezze az oldószert a 40 mg parecoxibot tartalmazó injekciós üvegbe.

**A port oldja fel teljesen** az injekciós üveg óvatos, körkörös mozgatásával és vizsgálja meg az oldat tisztaságát a felhasználás előtt.

**Az elkészített oldatot nem szabad felhasználni**, ha elszíneződött, homályos vagy szilárd részecskék figyelhetők meg benne.

**Az injekciós üveg teljes tartalmát, a fecskendőbe történő visszaszívás után, egyszerre kell beadni.** Ha 40 mg-os adagnál kisebb dózis szükséges, a felesleges mennyiségű gyógyszert ki kell dobni.

### **Kompatibilitás az iv. szerelékben lévő oldattal**

Precipitáció következhet be, ha a Dynastat-ot más gyógyszer tartalmazó oldattal elegyítik, ezért a Dynastat-ot tilos bármilyen más gyógyszerrel keverni, mind a feloldása, mind az alkalmazása során. Azoknál a betegeknél, akiknél ugyanaz az intrvénás szerelék használatos egy másik gyógyszer beadására is, a szerelék a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilis.

A megfelelő oldószerekkel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió; vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

**Nem** ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció, vagy más, fent nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

### **Az oldat kizárólag egyszeri alkalmazásra való, tilos hűtőben vagy fagyasztoóban tárolni.**

Az elkészített injekciós oldat fizikai-kémiai stabilitása 25°C-on 24 órán át bizonyított. Ezért a feloldott készítmény maximális felhasználhatósági időtartamát 24 órának kell tekinteni. Ugyanakkor a injekcióban adható készítmények mikrobiológiai fertőzésének kockázata miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, hacsak az elkészítés nem ellenőrzöten és igazoltan aszeptikus körülmények között történt. Ha ezek a követelmények nem teljesülnek, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez 25°C-on általában nem lehet hosszabb, mint 12 óra.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Dynastat 40 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz parekoxib

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Dynastat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dynastat alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dynastat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dynastat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Dynastat és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Dynastat hatóanyagként parekoxibot tartalmaz.

A Dynastat műtéten átesett felnőtteknél a fájdalom rövid távú kezelésére szolgál. Az úgynevezett COX-2-gátló gyógyszerek csoportjába tartozik (*ciklooxygenáz-2-gátlók* rövid elnevezése). A szervezetben a *prostaglandinnak* nevezett anyagok bizonyos esetekben fájdalmat keltenek és duzzanatot okoznak. A Dynastat úgy működik, hogy csökkenti ezeknek a prostaglandinoknak a mennyiségét.

#### **2. Tudnivalók a Dynastat alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Dynastat-ot**

- ha allergiás a parekoxibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha bármilyen gyógyszer súlyos allergiás reakciót (különösen, ha súlyos bőrreakciót) váltott ki Önnél,
- ha volt allergiás reakciója úgynevezett „szulfonamid” gyógyszerekre (ezek pl. antibakteriális szerek fertőzések kezelésére),
- ha jelenleg gyomor- vagy bélfekélye van, vagy vérzése van a gyomorban vagy bélben,
- ha allergiás reakciója volt acetilszalicilsav (aszopirin) vagy más nem-szteroid gyulladásgátló vegyület (pl. ibuprofén) vagy COX-2-gátló gyógyszerek szedése során. Ilyenkor felléphet zihálás (hörgőgörcs miatt), erősen eldugult orr, bőrviszketés, bőrkiütés vagy duzzanat az arcon, az ajkakon vagy a nyelven, más allergiás reakciók, vagy orrpolip ezen gyógyszerek bevétele után,
- ha több mint 6 hónapos terhes,
- ha szoptat,
- ha súlyos májbetegsége van,
- ha gyulladáshoz vezető bélbetegsége van (colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség),
- ha szívelégtelenségben szenved,
- ha szív- vagy érrendszeri műtét előtt áll (beleértve bármilyen szívkoszorúér-beavatkozást),
- ha igazoltan szívbetegségben és/vagy agyi érrendszeri betegségben szenved, pl. szívrohama, agyi érkatasztrófája (sztrókja), átmeneti agyi vérkeringési zavara („mini sztrókja”), szív- vagy

agyi érelzáródása volt, vagy az elzáródást megszüntető, illetve áthidaló („bypass”) műtéten esett át,

- ha vérkeringésével problémája van vagy volt (perifériás verőérbetegség).

Ha ezek közül Önnél bármelyik is fennáll, nem kaphatja meg az injekciót. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

**Ne alkalmazza a Dynastat-ot**, ha jelenleg gyomor- vagy bélfekélye, vagy emésztőrendszeri vérzése van.

**Ne alkalmazza a Dynastat-ot**, ha súlyos májbetegségben szenved.

A Dynastat alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha korábban volt gyomor-bél rendszeri fekélye, vérzése vagy átfürődése,
- ha acetilszalicilsavat (aszpirin) vagy más nem-szteroid gyulladásgátlót (pl. ibuprofén) szed,
- ha dohányzik vagy alkoholt fogyaszt,
- ha Ön cukorbeteg,
- ha Önnek mellkasi fájdalom (úgynevezett anginája), illetve véralvadási problémája van, ha magas a vérnyomása vagy a koleszterinszintje,
- ha vérlemezkék összecsapódását (aggregációját) gátló készítményt szed,
- ha szervezetében folyadék halmozódik fel (vizenyő, úgynevezett ödéma),
- ha májbetegsége vagy vesebetegsége van,
- ha ki van száradva, ez hasmenés vagy hányás miatt fordulhat elő, vagy ha nem volt képes folyadékot inni,
- ha fertőzése van; a készítmény ugyanis elfedi a lázat (amely a fertőzés egyik jele),
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (pl. warfarin/warfarinhoz hasonló véralvadásgátlók vagy újfajta, szájon át szedett véralvadásgátlók, pl. apixabán, dabigatrán és rivaroxabán) szed,
- ha az úgynevezett kortikoszteroidok közé tartozó gyógyszert szed (pl. prednizon),
- ha depresszió kezelésére olyan gyógyszert szed, amely a szelektív szerotoninviszavétel-gátlók osztályába tartozik (pl. szertralin).

A Dynastat vérnyomásemelkedést vagy a már meglévő magas vérnyomás súlyosbodását okozhatja, amely a szívbetegségekkel összefüggő mellékhatások számának az emelkedéséhez vezethet. Előfordulhat, hogy a Dynastat-kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön vérnyomását.

### **Gyermekek és serdülők**

Gyermekek és 18 év alatti serdülők nem kaphatnak Dynastat-ot.

### **Egyéb gyógyszerek és a Dynastat**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A gyógyszerek néha befolyásolhatják egymás hatásait. Orvosa csökkentheti a Dynastat vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek adagját, de az is lehet, hogy más gyógyszer szedésére lesz szüksége. Különösen fontos az alábbi készítmények megemlítése:

- acetilszalicilsav (aszpirin) vagy más gyulladásgátló gyógyszerek
- flukonazol vagy ketokonazol (gombás fertőzések kezelésére)
- ACE-gátlók, angiotenzin II-receptorblokkolók, béta-blokkolók és vízhajtók (magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére)
- ciklosporin vagy takrolimusz (szervátültetés után használják)
- warfarin vagy warfarinhoz hasonló gyógyszer (vérrögzépződés megelőzésére használják), beleértve az újabb gyógyszereket is, mint például az apixabán, dabigatrán és rivaroxabán
- lítium (depresszió kezelésére használják)
- rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére használják)
- ritmuszavar elleni gyógyszerek (szabálytalan szívverés kezelésére)

- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére)
- metotrexát (reumás ízületi gyulladás vagy daganatos megbetegedés kezelésére)
- diazepam (nyugtató hatás elérésére és szorongás oldására)
- omeprazol (fekélyek kezelésére)

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- **Ha terhes vagy teherbe szeretne esni**, tájékoztassa orvosát. A Dynastat nem javasolt a terhesség első 6 hónapjában, és nem szabad Dynastat-ot kapnia a terhesség utolsó 3 hónapjában.
- **Ha szoptat**, tilos Dynastat-ot kapnia, mert a Dynastat egy kis része átjut az anyatejbe.
- A nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek – így a Dynastat is – megnehezíthetik a teherbe esést. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeket szeretne, illetve ha nem sikerül teherbe esnie.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha az injekció után szédülne vagy fáradtnak érezné magát, ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi újra jobban magát.

### **A Dynastat nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Dynastat-ot?**

A Dynastat-ot orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Az injekció beadását megelőzően feloldják a port, majd az injekciót vénába vagy izomba adják be. A Dynastat-ot adhatják gyorsan és közvetlenül a vénába vagy egy meglévő intravénás szerelékbe (egy vékony cső, ami a vénába vezet), vagy adhatják lassan és mélyen egy izomba. A Dynastat-ot rövid ideig alkalmazzák, kizárólag a fájdalom csillapítására.

### **A szokásos kezdőadag 40 mg.**

Az első adag után 6-12 órával Ön kaphat egy további adagot – 20 mg-ot vagy 40 mg-ot.

### **24 órán belül nem kaphat többet 80 mg-nál.**

#### **Bizonyos betegek kisebb adagot kaphatnak:**

- májbeteg;
- súlyos vesebetegségben szenvedő betegek;
- 65 év fölötti betegek, akiknek testtömege 50 kg-nál kevesebb;
- flukonazolt (gombaellenes szert) szedők.

**Ha a Dynastat-ot erős fájdalomcsillapítókkal (úgynevezett opioid fájdalomcsillapítókkal), mint például a morfinnal alkalmazzák egyidejűleg**, a Dynastat adagja azonos lesz a fent részletezettekkel.

Ha az előírtnál több Dynastat-ot alkalmaztak Önnél, olyan mellékhatásokat tapasztalhat, melyeket az ajánlott adag mellett jelentettek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Hagyja abba a Dynastat alkalmazását, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:**

- ha kiütés vagy fekélyesedés jelentkezik testének bármely részén (pl. bőr, száj, szem, arc, ajak vagy nyelv), vagy allergiás reakció bármely más jele mutatkozik, mint például bőrkiütés, az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata, mely ziháló légzést okozhat, nehézlégzés vagy nyelési nehézség – ez **ritkán** fordul elő,
- ha hólyagok vannak a bőrén vagy bőre lehámlik– ez **ritkán** fordul elő,
- bőrreakciók bármikor felléphetnek, de leggyakrabban a kezelés első hónapjában, és a jelentések alapján úgy tűnik, hogy ezek a reakciók gyakrabban fordulnak elő a valdecoxib (egy, a parecoxibbal rokon gyógyszer), mint más COX-2-gátlók esetében,
- ha sárgaság jelentkezik (ilyenkor bőre vagy a szemfehérje sárga lesz),
- ha a gyomor- vagy bélvérzés bármilyen jele tapasztalható, pl. széklete fekete vagy vérrel festett, vagy vért hány.

##### **Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet**

- hányinger

##### **Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**

- vérnyomásváltozás (emelkedés vagy csökkenés)
- hátfájás
- a boka, a láb, illetve a lábfej duzzanata (vízviisszatartás)
- zsibbadás – bőre érzéketlenné válhat a fájdalomra és a tapintásra
- hányás, gyomorfájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bőfögés és bélgázképződés
- rendellenes veseműködést mutató vizsgálati eredmények
- izgatottság, álmatlanság
- szédülés
- vérszegénység kialakulásának kockázata – műtétet követően eltérés a vörösvértestek számában, ami fáradékonyságot és fulladásérzést okozhat
- torokfájás, nehézlégzés (légszomj)
- bőrviszketés
- kevesebb vizelet ürítése, mint általában
- száraz fogmeder (foghúzás utáni gyulladás és fájdalom)
- fokozott izzadás
- alacsony káliumszint a vérvizsgálati eredményben

##### **Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- szívroham
- fennáll az agyérbetegség, pl. agyi érkatasztrófa (sztrók) vagy átmeneti agyi vérellátási zavar (transziens iszkémiás attack)/mini-sztrók vagy mellkasi fájdalom (angina), valamint a szívet vagy az agyat ellátó vérerek elzáródásának kockázata
- vérrög a tüdőkből
- magas vérnyomás súlyosbodása
- emésztőrendszer fekélyei, krónikus gyomorsav-visszafolyás
- a szívverés lassulása
- felálláskor kialakuló alacsony vérnyomás
- kóros májfunkciós tesztteredmények
- csökkent vérlemezkeszám miatt könnyen kialakuló véraláfutások
- műtéti sebek elfertőződése, műtéti sebek kóros váladékozása
- bőrelszíneződés vagy véraláfutás
- műtétet követő sebgyógyulási szövődmények
- magas vércukorszint
- fájdalom az injekció beadásának helyén vagy reakció az injekció beadásának helyén

- kiütés vagy kiemelkedő, viszkető kiütés (csalánkiütések)
- étvágytalanság (anorexia)
- ízületi fájdalom
- a szívet, az agyat vagy az izomszövetet érő károsodást vagy megterhelést jelző enzimek magas szintje a vérvizsgálati eredményekben
- szájszárazság
- izomgyengeség
- fülfájás
- szokatlan bélhangok

#### **Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- kiütés vagy fekélyképződés testének bármely részén (pl. bőr, száj, szem, arc, ajkak vagy nyelv), vagy allergiás reakció bármely más jele, például bőrkiütés, az arc, az ajkak és a nyelv duzzanata, zihálás, nehézlégzés vagy nyelési nehézség (halálos kimenetelű lehet)
- duzzanat, bőrhólyagosodás, hámlás
- akut veseelégtelenség
- hepatitisz (májgyulladás)
- nyelőcsőgyulladás
- hasnyálmirigy-gyulladás (hasfájást okozhat)

#### **Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg**

- nagyon alacsony vérnyomás következtében fellépő ájulás
- szívelégtelenség
- veseelégtelenség
- szapora vagy szabálytalan szívverés
- légszomj

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Dynastat-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:; Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer a feloldás előtt nem igényel különleges tárolást.

Javasolt, hogy a Dynastat az oldószerral történt összekeverése után a lehető legrövidebb időn belül felhasználásra kerüljön, ugyanakkor tárolható, ha a beteg tájékoztató végén feltüntetett utasítások szigorúan betartásra kerülnek.

Az injekciós oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie. **Ha részecskék vannak** az injekciós oldatban, vagy a por vagy az oldat elszíneződött, nem használható fel a készítmény.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Dynastat?

- A készítmény hatóanyaga a parekoxib (parekoxib-nátrium formájában). 40 mg parekoxibot tartalmaz injekciós üvegenként (ami 42,36 mg parekoxib-nátriumnak felel meg). 2 ml oldószerben történt feloldás után 20 mg/ml parekoxibot tartalmaz. 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatban történt feloldás után a Dynastat kb. 0,44 mEq nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők:  
*Por*  
Dinátrium-hidrogén-foszfát  
Foszforsav és/vagy nátrium-hidroxid (a kémhatás (pH) beállításához)
- Oldószer*  
Nátrium-klorid  
Sósav vagy nátrium-hidroxid (a pH beállításához)  
Injekcióhoz való víz.

### Milyen a Dynastat külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dynastat fehér vagy törtefehér por.

Por, dugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és bíbor lepattintható védőlappal lezárt színtelen (5 ml-es) injekciós üvegbe töltve.

Oldószer, színtelen üvegapmullába töltve (2 ml).

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

Gyártó: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>**

-----

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**Adagolás:** Az ajánlott adag 40 mg intravénásan (iv.) vagy intramuscularisan (im.) adva, szükség esetén 6-12 óránként további 20 mg vagy 40 mg adható. A napi adag ne haladja meg a 80 mg-ot. Az iv. bolus injekció beadható gyors ütemben közvetlenül a vénába vagy egy, már bekötött infúzióba. Az im. injekciót lassan kell adagolni, mélyen az izomba.

Három napon túli Dynastat-kezeléssel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Mivel a specifikus ciklooxygenáz-2- (COX-2) gátlók cardiovascularis kockázata az adaggal és az expozíció idejével emelkedhet, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatásos napi dózist kell alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során súlyos hypotensio eseteiről számoltak be nem sokkal a parecoxib beadását követően. Az esetek némelyike az anaphylaxia egyéb tünetei nélkül jelentkezett. A kezelőorvosnak felkészültnek kell lennie a súlyos hypotensio kezelésére.

**Az injekció intramuscularisan (im.) vagy intravénásan (iv.) adandó.** Az im. injekciót lassan és mélyen az izomba kell adni, míg az iv. bolus injekció adható gyorsan, közvetlenül a vénába vagy vénába kötött infúzióval.

### **Alkalmazási módok az iv. és im. alkalmazáson kívül**

Az iv. és im. alkalmazáson kívül más alkalmazási módokat (pl. intraarticularis, intrathecalis) nem vizsgáltak, azok nem alkalmazhatók.

### **Oldószerrek az elkészítéshez**

**Ez a készítmény nem elegíthető más gyógyszerrel.** A készítmény csak az alábbi oldószerrek valamelyikével oldható:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió;
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió;
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió.

Az alábbi oldatok **nem** alkalmazhatók a feloldáshoz:

- Ringer-laktát oldatos injekció vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció oldószerként történő használata nem ajánlott, mert a parecoxib kicsapódását okozza.
- Az elkészítéshez steril, injekcióhoz való víz, mint oldószer nem ajánlott az elkészítéshez, mert az így nyert oldat **nem** izotóniás.

### **Elkészítési folyamat**

**A liofilizált parecoxibot (parecoxib-nátrium formában) aseptikus körülmények között oldja fel.** 40 mg-os injekciós üveg: távolítsa el a 40 mg-os parecoxib injekciós üveg bíbor lepattintható védőlapját, hogy szabaddá váljon a gumidugó középső felszíne. Steril fecskendő és tű segítségével szívjon fel a fecskendőbe 2 ml megfelelő oldószert, majd a gumidugó közepét átszűrve fecskendezze az oldószert a 40 mg parecoxibot tartalmazó injekciós üvegbe.

**A port oldja fel teljesen** az injekciós üveg óvatos, körkörös mozgatásával és vizsgálja meg az oldat tisztaságát a felhasználás előtt.

**Az elkészített oldatot nem szabad felhasználni**, ha elszíneződött, homályos vagy szilárd részecskék figyelhetők meg benne.

**Az injekciós üveg teljes tartalmát, a fecskendőbe történő visszaszívás után, egyszerre kell beadni.** Ha 40 mg-os adagnál kisebb dózis szükséges, a felesleges mennyiségű gyógyszert ki kell dobni.

### **Kompatibilitás az iv. szerelékben lévő oldattal**

Precipitáció következhet be, ha a Dynastat-ot más gyógyszer tartalmazó oldattal elegyítik, ezért a Dynastat-ot tilos bármilyen más gyógyszerrel keverni, mind a feloldása, mind az alkalmazása során. Azoknál a betegeknél, akiknél ugyanaz az intravénás szerelék használatos egy másik gyógyszer beadására is, a szerelék a Dynastat beadása előtt és után alaposan át kell öblíteni egy olyan oldattal, amelyről ismert, hogy a Dynastat-tal kompatibilis.

A megfelelő oldószerekkel elkészített Dynastat-oldatot **csak** iv. vagy im. injekcióban, vagy az alábbi infúziókat tartalmazó szerelékbe lehet beadni:

- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció/infúzió
- 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzió
- 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid és 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekció/infúzió; vagy
- Ringer-laktát oldatos injekció.

**Nem** ajánlott olyan intravénás szerelékbe történő befecskendezése, amelyben 50 mg/ml (5%-os) glükózt tartalmazó Ringer-laktát oldatos injekció, vagy más, fent nem felsorolt iv. oldat áramlik, mert az oldatból csapadék kiválását okozhatja.

### **Az oldat kizárólag egyszeri alkalmazásra való, tilos hűtőben vagy fagyasztóban tárolni.**

Az elkészített injekciós oldat fizikai-kémiai stabilitása 25°C-on 24 órán át bizonyított. Ezért a feloldott készítmény maximális felhasználhatósági időtartamát 24 órának kell tekinteni. Ugyanakkor a injekcióban adható készítmények mikrobiológiai fertőzésének kockázata miatt az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, hacsak az elkészítés nem ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt. Ha ezek a követelmények nem teljesülnek, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez 25°C-on általában nem lehet hosszabb, mint 12 óra.