

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynastat 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu (w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu). Po rozpuszczeniu uzyskuje się stężenie 20 mg/ml parekoksybu w roztworze. Każde 2 ml rozpuszczonego proszku zawierają 40 mg parekoksybu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę.

Po rozpuszczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) produkt Dynastat zawiera w przybliżeniu 0,44 mmol sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).  
Proszek w kolorze od białego do zbliżonego do bieli.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Do krótkotrwałego leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy-2 (COX-2) należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 40 mg leku podawana dożylnie (iv.) lub domięśniowo (im.), a następnie co 6 – 12 godzin 20 mg lub 40 mg w zależności od potrzeb, nie więcej niż 80 mg/dobę.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz z czasem leczenia wybiórczymi inhibitorami COX-2 oraz ich dawką, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu przez jak najkrótszy czas. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat powyżej trzech dni jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

#### Stosowanie w skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi

Opioidowe leki przeciwbólowe można stosować jednocześnie z parekoksybem podawanym w dawkach opisanych powyżej. We wszystkich badaniach klinicznych parekoksyb podawano w stałych odstępach czasu, a opioidy na żądanie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Jednak u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg leczenie produktem Dynastat należy rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg (patrz punkt 5.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $\geq 10$  w skali Child-Pugh), dlatego stosowanie produktu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie produktem Dynastat należy wprowadzać ostrożnie i rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.) lub narażonych na retencję płynów, podawanie parekoksybu należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki (20 mg), czynność nerek należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2). W oparciu o dane farmakokinetyczne nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min.).

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności parekoksybu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Z tego względu nie zaleca się stosowania parekoksybu u tych pacjentów.

### Sposób podawania

Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego. Wstrzyknięcie domięśniowe należy wykonać powoli i głęboko do mięśnia. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Z uwagi na fakt, że po połączeniu produktu Dynastat z innymi produktami leczniczymi może wytrącić się osad, nie należy go mieszać z innymi produktami podczas rozpuszczania lub wykonywania wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów, u których zaistnieje konieczność użycia tego samego dostępu żylnego do podania innego produktu leczniczego, należy go dokładnie przepłukać roztworem o znanej zgodności przed i po podaniu produktu Dynastat.

Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka reakcja alergiczna każdego typu, zwłaszcza objawy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy w wywiadzie lub stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Czynny wrzód trawienny lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Pacjenci, u których wystąpił skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy w jamie nosowej, obrzęk naczyniowo-ruchowy, pokrzywka lub inna reakcja alergiczna po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2.

Trzeci trymestr ciąży oraz okres karmienia piersią (patrz punkty 4.6 oraz 5.3).

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  w skali Child-Pugh).

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II – IV).

Leczenie bólu po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

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

Produkt Dynastat oceniano u pacjentów po zabiegach: chirurgii szczękowej, ortopedycznych, ginekologicznych (głównie histerektomia), oraz pomostowania tętnic wieńcowych. Doświadczenie ze stosowaniem parekoksybu po innych zabiegach takich, jak np. zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego, czy zabiegi urologiczne jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

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

Ze względu na możliwość wystąpienia nasilenia działań niepożądanych po zastosowaniu większych dawek parekoksybu, innych inhibitorów COX-2 i niesteroidowych leków przeciwzapalnych po zwiększeniu dawki należy ocenić skuteczność leczenia parekoksybem. W przypadku, kiedy nie ma zwiększenia skuteczności leczenia należy rozważyć inne możliwości terapii (patrz punkt 4.2). Dane kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat przez okres dłuższy niż trzy dni są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych poniżej narządów wewnętrznych, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem.

##### Układ krążenia

Przewlekłe podawanie inhibitorów COX-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania sercowo-naczyniowych i zakrzepowych działań niepożądanych. Wielkość ryzyka towarzyszącego przyjęciu pojedynczej dawki nie jest znana, nie ustalono też szczegółowo jaki czas trwania leczenia wiąże się ze zwiększeniem tego ryzyka.

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące), mogą być leczeni parekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem w razie wystąpienia oznak nasilania się swoistych objawów klinicznych u tych pacjentów. Produktu Dynastat nie badano u osób poddawanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń serca innymi niż zabiegi pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, ang. *coronary artery bypass graft*). Badania nad typami zabiegu chirurgicznego innymi niż wymienione powyżej obejmowały wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do klasy I-III wydolności fizycznej wg Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA, American Society of Anesthesiologists).

### Kwas acetylosalicylowy oraz inne leki z grupy NLPZ

Inhibitory COX-2 nie mogą zastąpić kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce schorzeń zakrzepowozatorowych naczyń wieńcowych ze względu na brak działania przeciwplatek. W związku z tym nie należy przerywać terapii lekami przeciwplatekowymi (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie warfarynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe i Dynastat (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania parekoksybu z innymi niezawierającymi kwasu acetylosalicylowego lekami NLPZ.

Produkt Dynastat może maskować gorączkę i inne objawy zapalenia (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano pojedyncze przypadki zaostrzenia zakażeń tkanek miękkich podczas stosowania NLPZ oraz produktu Dynastat (dane z badań przedklinicznych) (patrz punkt 5.3). Dlatego należy zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy zakażenia rany pooperacyjnej u pacjentów otrzymujących produkt Dynastat po zabiegach chirurgicznych.

### Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych parekoksybem występowały powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia). Powikłania te prowadziły w niektórych przypadkach do zgonu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy największego ryzyka rozwoju powikłań wywołanych stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych; pacjentów w podeszłym wieku; pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, lub pacjentów stosujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy. Stosowanie produktów leczniczych z grupy NLPZ również wiąże się ze zwiększonymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego, gdy są one jednocześnie stosowane z glikokortykosteroidami, selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, innymi lekami przeciwplatekowymi, innymi lekami z grupy NLPZ lub u pacjentów spożywających alkohol. Do dalszego zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (choroby wrzodowej lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego) dochodzi, jeśli parekoksyb jest stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (nawet wtedy, kiedy jest on przyjmowany w małych dawkach).

### Reakcje dotyczące skóry

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym rumienia wielopostaciowego, złuszczonego zapalenia skóry i zespołu Stevens-Johnsona (niektóre z nich zakończone zgonem), u pacjentów otrzymujących parekoksyb. Ponadto, po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących waldekoksyb zgłaszano toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka zakończone zgonem; tego typu reakcji nie można wykluczyć po zastosowaniu parekoksybu (patrz punkt 4.8). Biorąc pod uwagę inne zgłaszane ciężkie reakcje skórne związane ze stosowaniem celekoksybu i waldekoksybu, po zastosowaniu parekoksybu możliwe jest wystąpienie zespołu DRESS. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Należy podjąć odpowiednie środki w celu zapewnienia kontroli pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkich objawów skórnych np. dodatkowe konsultacje. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności zgłaszania lekarzowi wystąpienia każdego nagłego objawu skórniego.

Należy przerwać stosowanie parekoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości. Częstość występowania poważnych skórnych działań niepożądanych jest prawdopodobnie taka sama w przypadku stosowania NLPZ włączając selektywne inhibitory COX-2 jak innych produktów leczniczych. Natomiast częstość występowania ciężkich objawów skórnych w przypadku stosowania waldekoksybu (aktywnego metabolitu parekoksybu) jest prawdopodobnie większa niż innych selektywnych inhibitorów COX-2. Pacjenci z nadwrażliwością na sulfonamidy w wywiadzie mogą być bardziej narażeni na występowanie reakcji skórnych (patrz punkt 4.3). Pacjenci bez nadwrażliwości na sulfonamidy w wywiadzie również mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji skórnych.

### Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu waldekoksybu i parekoksybu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, mających w wywiadzie reakcje alergiczne na sulfonamidy (patrz punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia pierwszych oznak reakcji z nadwrażliwości należy przerwać podawanie parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego, które wystąpiły wkrótce po podaniu parekoksybu. W niektórych przypadkach niedociśnienie tętnicze występowało bez innych objawów anafilaksji. Lekarz powinien być przygotowany do udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

### Zatrzymanie płynów, obrzęki i zaburzenia nerek i dróg moczowych

U niektórych pacjentów stosujących parekoksyb obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych o udokumentowanym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn. W związku z tym produkt Dynastat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, istniejącymi obrzękami lub innymi stanami sprzyjającymi zatrzymaniu płynów, lub nasilanymi w wyniku zatrzymania płynów, w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów z innymi przyczyn narażonych na zwiększone ryzyko hipowolemii. W przypadku objawów klinicznych wskazujących na pogorszenie stanu u tych pacjentów konieczne jest podjęcie odpowiednich środków, które mogą obejmować przerwanie stosowania parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano wystąpienie ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących parekoksyb (patrz punkt 4.8). Hamowanie syntezy prostaglandyn może powodować pogorszenie czynności nerek oraz zatrzymywanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podając produkt Dynastat pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2), nadciśnieniem tętniczym, lub u pacjentów z chorobami serca, wątroby lub w innych schorzeniach predysponujących do retencji płynów.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem Dynastat u pacjentów odwodnionych. Zaleca się nawodnienie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Dynastat.

### Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), parekoksyb może spowodować wystąpienie nadciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego. Oba przypadki mogą przyczynić się do zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Parekoksyb należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na początku leczenia parekoksybem i podczas jego trwania konieczne jest ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego. W przypadku stwierdzenia istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

### Zaburzenia czynności wątroby

Należy ostrożnie stosować produkt Dynastat u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

### Stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Stosowanie NLPZ jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi zwiększa ryzyko krwawień. Do doustnych leków przeciwzakrzepowych należą warfaryna i inne pochodne kumaryny oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (np. apiksaban, dabigatran i rywaroksaban) (patrz punkt 4.5).

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

#### Interakcje farmakodynamiczne

Należy monitorować leczenie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia produktem Dynastat u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. W związku z tym u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować czas protrombinowy INR, szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki (patrz punkt 4.4).

Produkt Dynastat nie ma wpływu na hamowanie przez kwas acetylosalicylowy agregacji płytek ani na czas krwawienia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Dynastat można podawać jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ( $\leq 325$  mg). W badaniach klinicznych, tak jak po stosowaniu innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego po stosowaniu parekoksybu jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z parekoksybem stosowanym w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Nie zaobserwowano różnic w farmakodynamice heparyny (czas kaolinowo - kefalinowy) zastosowanej oddzielnie lub jednocześnie z parekoksybem.

Hamowanie prostaglandyn przez NLPZ, w tym inhibitory COX-2, może osłabiać działanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), antagonistów angiotensyny II, beta adrenolityków i diuretyków. Należy wziąć pod uwagę te interakcje u pacjentów otrzymujących parekoksyb jednocześnie z inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, beta adrenolitykami i diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów (w tym pacjentów leczonych diuretykami) lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2 z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II, może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym możliwego wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Objawy te są na ogół przemijające.

Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy ocenić, czy istnieje konieczność kontroli czynności nerek na początku jednoczesnego leczenia tymi lekami oraz okresowo w jego trakcie.

Sugerowano, że leczenie skojarzone NLPZ i cyklosporyną lub takrolimusem zwiększa działanie nefrotoksyczne cyklosporyny i takrolimusu z powodu wpływu NLPZ na nerkowe prostaglandyny. Podczas równoczesnego podawania parekoksybu i któregośkolwiek z tych leków, należy monitorować czynność nerek.

Można podawać produkt Dynastat jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. W badaniach klinicznych podczas leczenia skojarzonego zauważono istotne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na opioidy podawane na żądanie.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu)

Parekoksyb jest szybko hydrolizowany do czynnego metabolitu – waldekoksybu. Badania u ludzi wykazały, że metabolizm waldekoksybu odbywa się głównie za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 oraz 2C9.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z flukonazolem (inhibitorem CYP2C9) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz  $C_{max}$  o odpowiednio 62% i 19%. Dlatego u pacjentów równocześnie leczonych flukonazolem należy zmniejszyć dawkę parekoksybu.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz  $C_{max}$  o odpowiednio 38% i 24%. Modyfikacja dawki soli sodowej parekoksybu nie jest na ogół konieczna u pacjentów otrzymujących jednocześnie ketokonazol.

Nie badano wpływu na indukcję enzymów. Metabolizm waldekoksybu może być szybszy, gdy jednocześnie stosuje się go z induktorami enzymatycznymi takimi jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy deksametazon.

#### Wpływ parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu) na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leczenie waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) wywołało 3-krotne zwiększenie stężenia dekstrometofanu (substratu CYP 2D6) w surowicy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat i innych produktów leczniczych metabolizowanych w przeważającym stopniu przez CYP2D6 oraz mających wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon, metoprolol).

Ekspozycja osocza na omeprazol (substrat CYP 2C19) wzrastała o 46%, jeśli podawano go w dawce 40 mg na dobę jednocześnie z waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni). Ekspozycja osocza na waldekoksyb nie uległa zmianie. Dane te wskazują, że waldekoksyb może hamować CYP2C19, pomimo że nie jest metabolizowany przez ten izoenzym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są substratami CYP2C19 (np. fenytoina, diazepam czy imipramina).

W dwóch badaniach interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących stałe cotygodniowe dawki metotreksatu (5-20 mg/tydzień w postaci pojedynczej dawki doustnej lub domięśniowej), podawany doustnie waldekoksyb (10 mg dwa razy na dobę lub 40 mg dwa razy na dobę) nie miał wpływu lub miał niewielki wpływ na stężenie metotreksatu w osoczu w stanie stacjonarnym. Tym niemniej, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania metotreksatu z NLPZ, gdyż podawanie NLPZ może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w osoczu. Należy rozważyć potrzebę monitorowania toksyczności metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania parekoksybu i metotreksatu.

Podawanie waldekoksybu razem z litem powodowało znaczne zmniejszenie klirensu litu w surowicy (25%) oraz klirensu nerkowego (30%), prowadząc do zwiększenia ekspozycji surowicy na lit o 34% w porównaniu ze stosowaniem samego litu. Stężenia litu w surowicy muszą być ściśle monitorowane podczas rozpoczynania lub zmian leczenia parekoksybem u pacjentów otrzymujących lit.

Równoczesne podawanie waldekoksybu z glibenklamidem (substrat CYP 3A4) nie wpływa ani na farmakokinetykę (stężenia w osoczu), ani na farmakodynamikę (stężenia glukozy i insuliny we krwi) glibenklamidu.

#### Dożylnie środki anestetyczne

Jednoczesne podawanie dożylnie 40 mg parekoksybu z propofolem (substrat CYP 2C9) oraz midazolamem (substrat CYP 3A4) nie wpływało ani na farmakokinetykę (metabolizm i ekspozycja osocza), ani na farmakodynamikę (wpływ na EEG, testy psychomotoryczne oraz ustąpienie sedacji) propofolu oraz midazolamu podanych dożylnie. Dodatkowo stwierdzono, że leczenie skojarzone waldekoksybem i doustnie podawanym midazolamem nie miało klinicznie istotnego wpływu na wątrobowy i jelitowy metabolizm midazolamu przebiegający z udziałem CYP 3A4. Dożylnie



podawanie parekoksybu w dawce 40 mg nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę podawanych dożylnie fentanyl i alfentanyl (substratów CYP 3A4).

#### Wziewne środki anestetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z innymi lekami.

W badaniach u pacjentów chirurgicznych nie obserwowano cech interakcji farmakodynamicznej pomiędzy wziewnymi środkami anestetycznymi, takimi jak izofluran oraz podtlenek azotu, oraz parekoksybem podawanym przedoperacyjnie (patrz punkt 5.1).

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

#### Ciąża

Podjeżdza się, że podanie parekoksybu w ostatnim trymestrze ciąży powoduje poważne wady wrodzone, ponieważ podobnie jak inne inhibitory prostaglandyn, może powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego lub atonię macicy (patrz punkty 4.3, 5.1 i 5.3).

Stosowanie NLPZ w drugim lub trzecim trymestrze ciąży może powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, co może doprowadzić do zmniejszenia objętości płynu owodniowego lub w ciężkich przypadkach do małowodzia. Takie działanie może pojawić się niedługo po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po jego zaprzestaniu. Kobiety w ciąży leczone NLPZ powinny być ściśle monitorowane w celu wykrycia zmniejszenia objętości płynu owodniowego.

Produkt Dynastat jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania parekoksybu u kobiet w ciąży lub w czasie porodu. Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na ciążę. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększenie ryzyka poronienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn, w tym parekoksybu, powodowało zwiększenie częstości występowania strat przed i po implantacyjnych, a także obumieranie embrionu i płodu (patrz punkty 5.1 i 5.3). Nie należy podawać produktu Dynastat w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią

Stosunkowo niewielka ilość parekoksybu i jego metabolitu waldekoksybu przenika do mleka ludzkiego po podaniu pojedynczej dawki parekoksybu kobietom po cięciu cesarskim karmiącym piersią, w związku z tym produkt jest wykrywany w organizmie dziecka w stosunkowo niewielkiej ilości (ok. 1% dawki dostosowanej do masy ciała matki). Nie wolno podawać produktu Dynastat kobietom karmiącym piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u kobiet planujących ciążę (patrz punkty 4.3, 5.1 i 5.3).

Mechanizm działania sugeruje, że stosowanie NLPZ może opóźnić lub zapobiec pękaniu pęcherzyków Graafa, co wiążano z odwracalną bezpłodnością u niektórych kobiet. Należy rozważyć odstawienie NLPZ, w tym produktu Dynastat, u kobiet mających trudności z poczęciem lub przechodzących badanie przyczyn bezpłodności.

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

Pacjenci, u których po podaniu produktu Dynastat wystąpiły zaburzenia równowagi, zawroty głowy lub senność nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym produktu Dynastat są nudności.

Najpoważniejsze działania niepożądane występują niezbyt często bądź rzadko i należą do nich działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego i ciężkie niedociśnienie tętnicze, a także działania niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i ciężkie reakcje skórne. Stosowanie produktu Dynastat u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zdarzenia sercowo-naczyniowe/ zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego, udar/przejęściowy napad niedokrwienny, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; patrz punkty 4.3 i 5.1), głębokie zakażenia chirurgiczne i powikłania gojenia się rany mostka.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali parekoksyb (n=5 402) w 28 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu określono jako częstość nieznana, ponieważ na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z terminologią MedDRA i według ich zmniejszającego się nasilenia.

<b>Częstość występowania działań niepożądanych</b>				
<i>Bardzo często</i> (≥1/10)	<i>Często</i> (≥1/100 do <1/10)	<i>Niezbyt często</i> (≥1/1000 do <1/100)	<i>Rzadko</i> (≥1/10 000 do <1/1000)	<i>Nieznana</i>
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>				
	Zapalenie gardła, zapalenie wyrostka zębodołowego (suchy zębodół)	Patologiczny wyciek surowicy z rany mostka, zakażenie rany		
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>				
	Niedokrwistość po zabiegu chirurgicznym	Trombocytopenia		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				
			Reakcja rzekomo-anafilaktyczna	
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>				
	Hipokaliemia	Hiperglikemia, anoreksja		
<u>Zaburzenia psychiczne</u>				
	Pobudzenie, bezsenność			
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>				
	Oslabienie czucia, zawroty głowy	Choroby naczyń mózgowych		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>				
		Ból ucha		

<b>Częstość występowania działań niepożądanych</b>				
<i>Bardzo często</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Często</i> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<i>Niezbyt często</i> ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	<i>Rzadko</i> ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	<i>Nieznana</i>
<u>Zaburzenia serca</u>				
		Zawał mięśnia sercowego, bradykardia		Zapaść naczyniowa, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>				
	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze (nasilenie), niedociśnienie ortostatyczne		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				
	Niewydolność oddechowa	Zator tętnicy płucnej		Duszność
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>				
Nudności	Ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieprawidłowe objawy osłuchowe w obrębie jamy brzusznej	Zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, obrzęk jamy ustnej (obrzęk okołoustny)	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>				
	Świąd, nadmierne pocenie się	Wybroczyny, wysypka, pokrzywka		Zespół Stevensa - Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
<u>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</u>				
	Bóle pleców	Bóle stawów		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>				
	Skąpomocz		Ostra niewydolność nerek	Niewydolność nerek
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>				
	Obrzęk obwodowy	Astenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia		Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

<b>Częstość występowania działań niepożądanych</b>				
<i>Bardzo często</i> (≥1/10)	<i>Często</i> (≥1/100 do <1/10)	<i>Niezbyt często</i> (≥1/1000 do <1/100)	<i>Rzadko</i> (≥1/10 000 do <1/1000)	<i>Nieznana</i>
<u>Badania diagnostyczne</u>				
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), aminotransferazy asparaginianowej (GOT) i amino-transferazy alaninowej (GPT), zwiększenie stężenia całkowitego azotu mocznikowego (BUN)		
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>				
		Powikłania po zabiegach (dotyczące skóry)		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka związanego ze stosowaniem waldekoksybu, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania parekoksybu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, rzadko zgłaszano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, takich jak skurcz oskrzeli i zapalenie wątroby, związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania produktu Dynastat.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszane przypadki przedawkowania parekoksybu były związane z reakcjami niepożądanymi, które zostały opisane po stosowaniu zalecanych dawek parekoksybu.

W przypadku ostrego przedawkowania pacjenci powinni otrzymać leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie ma swoistego antidotum. Parekoksyb jest prolekiem waldekoksybu. Hemodializa nie usuwa waldekoksybu. Wymuszona diureza lub alkalizacja moczu mogą być nieskuteczne z powodu silnego wiązania waldekoksybu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, Koksyby, kod ATC: M01AH04

Parekoksyb jest prolekiem waldekoksybu. Waldekoksyb jest wybiórczym inhibitorem COX-2 w zakresie dawek klinicznych. Cyklooksigenaza odpowiada za wytwarzanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy COX, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych. Uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Uważa się, że COX-2 wpływa na owulację i zagnieżdżenie oraz zamknięcie przewodu tętniczego Botalla, oraz wpływa na ośrodkowy układ nerwowy (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może odgrywać również rolę w gojeniu się wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczających wrzody żołądka, ale nie wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu.

Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi. Znaczenie kliniczne tego mechanizmu działania nie zostało jeszcze ustalone.

Parekoksyb stosowano po wielu zarówno dużych, jak i drobnych zabiegach chirurgicznych. Skuteczność produktu Dynastat ustalono w przeprowadzonych badaniach oceniających ból po zabiegach chirurgii szczękowej, ginekologicznych (histerektomia), ortopedycznych (protezooplastyka kolana i stawu biodrowego) i po pomostowaniu tętnic wieńcowych. Początek odczuwalnego działania przeciwbólowego występował po 7 – 13 minutach, klinicznie znaczące działanie przeciwbólowe występowało po 23 – 29 minutach, natomiast maksymalna skuteczność w ciągu 2 godzin od podania dożylnego lub domięśniowego 40 mg produktu Dynastat w pojedynczej dawce. Siła działania przeciwbólowego dawki 40 mg była porównywalna z działaniem ketorolaku w dawce 60 mg domięśniowo lub 30 mg dożylnie. Po pojedynczej dawce, czas działania przeciwbólowego był zależny od dawki i od klinicznego modelu bólu, i utrzymywał się od 6 do ponad 12 godzin.

#### Stosowanie parekoksybu w okresie dłuższym niż 3 dni

W większości badań klinicznych parekoksyb był stosowany przez okres nieprzekraczający 3 dni. Przeprowadzono jednak 3 badania z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których protokoły dopuszczały leczenie parekoksybem przez okres dłuższy niż 3 dni. Dane z tych badań połączono w pulę i poddano analizie. Włączono do niej 676 pacjentów, z których 318 otrzymywało placebo, a 358 parekoksyb. Wśród pacjentów leczonych parekoksybem, 317 otrzymywało parekoksyb nie dłużej niż 4 dni, 32 nie dłużej niż 5 dni, 8 nie dłużej niż 6 dni, a 1 pacjent ponad 7 dni. Wśród pacjentów otrzymujących placebo, 270 otrzymywało placebo nie dłużej niż 4 dni, 43 nie dłużej niż 5 dni, 3 pacjentów nie dłużej niż 6 dni, a 2 pacjentów ponad 7 dni. Obie grupy miały podobny profil demograficzny. Średni czas leczenia (odchylenie standardowe) wyniósł 4,1 (0,4) dnia dla grupy leczonej parekoksybem i 4,2 (0,5) dnia dla grupy otrzymującej placebo, przy zakresie 4–7 dni dla grupy leczonej parekoksybem i 4–9 dni dla grupy otrzymującej placebo. Po 3. dniu częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących parekoksyb przez okres 4–7 dni (mediana czasu trwania leczenia 4 dni) była mała i porównywalna z grupą otrzymującą placebo.

#### Zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną i placebo, dotyczącym zabiegów ortopedycznych oraz z zakresu chirurgii ogólnej (n=1050), pacjentom poza standardowo stosowanymi lekami, w tym opioidami w dawkach kontrolowanych przez pacjenta, podawano Dynastat drogą pozajelitową w dawce początkowej 40 mg iv., a następnie 20 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 72 godziny. Podczas stosowania produktu Dynastat dawkę opioidów w drugiej i trzeciej dobie zmniejszono o 7,2 mg oraz 2,8 mg (odpowiednio 37% i 28%). Redukcji dawek opioidów towarzyszyło istotne zmniejszenie liczby zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych opioidów. Wykazano dodatkowy efekt przeciwbólowy w porównaniu ze stosowaniem samych opioidów. Dodatkowe badania dotyczące innych zabiegów chirurgicznych dostarczyły podobnych wyników. Nie ma danych, które wskazywałyby na mniejszą liczbę działań niepożądanych podczas terapii skojarzonej parekoksybem i opioidami w porównaniu z leczeniem skojarzonym placebo i opioidami.

### Badania w obrębie przewodu pokarmowego

W krótkoterminowych (7 dni) badaniach przeprowadzonych u zdrowych osób młodych oraz w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) przyjmujących produkt Dynastat, częstość stwierdzanych endoskopowo nadżerek oraz owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy wynosiła 5 - 21% i była większa niż w grupie placebo (5-12%), ale statystycznie znacząco mniejsza od obserwowanej po NLPZ (66-90%).

### Badania bezpieczeństwa stosowania w bólu pooperacyjnym po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych

Badania te były prowadzone dodatkowo do rutynowego monitorowania działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ekspertów. Przeprowadzono dwa badania z zastosowaniem placebo, w których pacjenci otrzymywali parekoksyb przez co najmniej 3 dni i następnie doustny waldekoksyb, przez łączny okres 10 – 14 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali standardowe leczenie przeciwbólowe przez czas podawania leków. Pacjenci otrzymali małe dawki kwasu acetylosalicylowego przed randomizacją i podczas trwania obu badań.

W pierwszym badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano działanie parekoksybu podawanego dożylnie w dawce 40 mg dwa razy na dobę przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksybu w dawce 40 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca parekoksyb/waldekoksyb) (n=311) lub placebo/ placebo (n=151) w trwającym 14 dni badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo. Oceniano dziewięć założonych z góry kategorii działań niepożądanych (zakrzepowo – zatorowe ze strony układu krążenia, zapalenie osierdzia, pojawienie się lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, niewydolność lub upośledzenie czynności nerek, powikłania owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, poważne krwawienia poza przewodem pokarmowym, zakażenia, powikłania ze strony płuc niebędące zakażeniami oraz zgon). Obserwowano znacząco więcej działań niepożądanych ( $p < 0,05$ ) ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (zawał serca, niedokrwienie, epizod niedokrwienia mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w grupie leczonej parekoksybem/waldekoksybem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo podczas podawania leku do dostępu żylnego (odpowiednio 2,2% i 0,0%) i przez cały okres trwania badania (odpowiednio 4,8% i 1,3%). Powikłania chirurgiczne (głównie powikłania gojenia się rany mostka) były obserwowane ze zwiększoną częstotliwością w grupie otrzymującej parekoksyb/waldekoksyb.

W drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano cztery z góry założone kategorie działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowe, zaburzenie funkcji/niewydolność nerek, owrzodzenie lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, powikłania gojenia rany operacyjnej. Po 24 godzinach po operacji pomostowania tętnic wieńcowych pacjentów przydzielano losowo do następujących grup: parekoksyb w dawce początkowej 40 mg dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (20 mg, co 12 godz.) (n=544) przez pozostałe 10 dni leczenia; placebo dożylnie, a następnie waldekoksyb doustnie (n=544); lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=548). W grupie otrzymującej parekoksyb/waldekoksyb było znacząco więcej ( $p=0,033$ ) działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (2,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo (0,5%). Leczenie placebo/ waldekoksybem było również związane z większym ryzykiem wystąpienia zakrzepowo – zatorowych działań niepożądanych ze strony układu krążenia w porównaniu z placebo, jednak ta różnica nie osiągnęła znaczącości statystycznej. Trzy z sześciu takich działań w tej grupie pojawiły się podczas stosowania placebo, pacjenci ci nie otrzymali waldekoksybu. Z góry założone działania niepożądane, które pojawiły się z największą częstotliwością należą do kategorii powikłań chirurgicznych, włączając głębokie zakażenia chirurgiczne oraz powikłania gojenia się rany mostka.

Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi lek i placebo w żadnej innej z góry założonej grupie działań niepożądanych (zaburzenie funkcji nerek, niewydolność nerek, owrzodzenia górnej części przewodu pokarmowego, powikłania rany operacyjnej).

### Chirurgia ogólna

W dużym (n=1050) badaniu u pacjentów po operacjach ortopedycznych lub zabiegach chirurgicznych podawano początkowo 40 mg parekoksybu dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. (n=525)

przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (w dawce 20 mg co 12 godz.) (n=525) przez pozostałe 10 dni leczenia, lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=525). Nie stwierdzano znaczących różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa, włączając w to te same cztery, z góry założone grupy działań niepożądanych, które były przyjęte w opisanym powyżej drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych.

#### Badania czynności płytek krwi

Dynastat podawany w dawce 20 mg lub 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał wpływu na agregację płytek lub czas krwawienia u osób młodych, oraz w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat), ocenianych w szeregu małych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem wielorazowych dawek tego leku. U osób młodych Dynastat w dawce 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na hamowanie funkcji płytek spowodowane kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 4.5).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu dożylnym lub domięśniowym parekoksyb jest szybko przekształcany w waldekoksyb - farmakologicznie aktywną substancję, w wyniku hydrolizy enzymatycznej w wątrobie.

#### Wchłanianie

Ekspozycja na waldekoksyb po podaniu pojedynczej dawki produktu Dynastat, mierzona zarówno jako pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC), jak również jako stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ), w zakresie dawek terapeutycznych ma w przybliżeniu przebieg liniowy. AUC oraz  $C_{max}$  zmieniają się liniowo po zastosowaniu leku dwa razy na dobę w zakresie do dawki 50 mg podanej dożylnie i do dawki 20 mg podanej domięśniowo. Stan równowagi stężenia waldekoksybu w osoczu występował w ciągu 4 dni od rozpoczęcia stosowania leku dwa razy na dobę.

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg parekoksybu,  $C_{max}$  waldekoksybu występuje po około 30 minutach po podaniu dożylnym oraz po 1 godzinie po podaniu domięśniowym. Podanie iv. oraz im. waldekoksybu powodowało podobną ekspozycję na waldekoksyb, co wykazano określając wartości AUC i  $C_{max}$ . Podanie iv. oraz im. parekoksybu powodowało podobną ekspozycję na parekoksyb co wykazano określając wartości AUC i  $C_{max}$ . Średnia wartość  $C_{max}$  parekoksybu po podaniu domięśniowym była niższa w porównaniu do wartości osiąganey po bolusie dożylnym, co jest związane z wolniejszym pozanaczyniowym wchłanianiem po podaniu domięśniowym. Nie ma to znaczenia klinicznego, ponieważ wartości  $C_{max}$  waldekoksybu są porównywalne po podaniu zarówno domięśniowym, jak i dożylnym parekoksybu.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji waldekoksybu po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 55 l. W zakresie stężeń osiąganych po podaniu największej zalecanej dawki – 80 mg/dobę lek wiąże się z białkami osocza w około 98%. Waldekoksyb, ale nie parekoksyb, w znacznym stopniu przenika do erytrocytów.

#### Metabolizm

Parekoksyb jest *in vivo* szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do waldekoksybu i kwasu propionowego, przy okresie półtrwania wynoszącym 22 minuty. Eliminacja waldekoksybu odbywa się w wątrobie poprzez wiele szlaków metabolicznych z udziałem izoenzymów cytochromu P-450 (CYP) 3A4 i CYP2C9, jak również na drodze glukuronidacji grupy sulfonamidowej (około 20%). Hydroksylowany (za pośrednictwem układu CYP) metabolit waldekoksybu, występujący w ludzkim osoczu, jest aktywnym inhibitorem COX-2. Stanowi on około 10% stężenia waldekoksybu; z powodu jego niewielkiego stężenia nie oczekuje się istotnego klinicznego działania tego metabolitu po zastosowaniu dawek terapeutycznych parekoksybu.

#### Eliminacja

Waldekoksyb jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego i mniej niż 5 % niezmiennego leku odzyskuje się w moczu. W moczu nie wykrywa się niezmiennego parekoksybu, natomiast w próbkach kału stwierdza się jedynie jego śladowe ilości. Około 70% podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów. Klirens osoczowy ( $C_p$ ) waldekoksybu wynosi około

6 l/h. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) waldekoksybu po dożylnym lub domięśniowym podaniu parekoksybu wynosi około 8 godzin.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych i w badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze podawano produkt Dynastat 335 pacjentom w podeszłym wieku (65-96 lat). U zdrowych osób w wieku podeszłym klirens waldekoksybu po podaniu doustnym był zmniejszony, co zwiększało ich ekspozycję na waldekoksyb w osoczu o około 40%, w porównaniu z młodymi i zdrowymi osobami. Przy przeliczeniu na masę ciała, ekspozycja na waldekoksyb w osoczu w stanie równowagi jego stężeń była u kobiet w podeszłym wieku o 16% większa niż u mężczyzn w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek, którym podawano dożylnie 20 mg produktu Dynastat, parekoksyb był szybko usuwany z osocza. Z uwagi na niewielką rolę, jaką pełnią nerki w procesie wydalania waldekoksybu, nie wykryto żadnych zmian klirensu nawet u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jak również u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na szybkość metabolizowania parekoksybu do waldekoksybu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie należy rozpocząć dawką o połowę mniejszą od zalecanej dawki produktu Dynastat, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg, ponieważ ekspozycja na waldekoksyb jest u tych pacjentów ponad dwukrotnie większa (130%). Nie stosowano leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w których ekspozycja na parekoksyb była dwukrotnie większa od maksymalnej ekspozycji u ludzi, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak w badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu psom i szczurom układowa ekspozycja na waldekoksyb (aktywny metabolit parekoksybu) wynosiła około 0,8 wartości układowej ekspozycji u osób w podeszłym wieku przyjmujących największą zalecaną dawkę leczniczą 80 mg/ dobę. Większe dawki związane były z nasileniem i przedłużonym gojeniem zakażeń skóry, działaniem prawdopodobnie mającym związek z hamowaniem COX-2.

W badaniach nad toksycznością rozrodu u królików, u których stosowano dawki niewykazujące objawów toksycznych dla matek występowały straty poimplantacyjne, resorpcje i zmniejszenie przyrostów masy ciała płodów. Nie stwierdzono wpływu parekoksybu na płodność samic lub samców szczurów.

Nie badano działania parekoksybu w późnym okresie ciąży oraz w okresie przed- i pourodzeniowym. Po podaniu parekoksybu dożylnie w pojedynczej dawce karmiącym samicom szczurów, stężenia - parekoksybu, waldekoksybu i aktywnego metabolitu waldekoksybu w mleku matek były podobne do stężeń występujących w osoczu matek.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego parekoksybu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wodorofosforan sodu

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



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy podawać produktu Dynastat w jednej strzykawce z opioidami.

**Nie** zaleca się używania roztworu Ringera z mleczanami lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy w roztworze Ringera z mleczanami do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to wytrącanie się parekoksytu z roztworu.

**Nie** jest zalecane używanie wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

Produktu Dynastat nie należy podawać do dostępu żylnego, przez który podano jakikolwiek inny produkt leczniczy. Dostęp żylny musi być odpowiednio przepłukany przed i po podaniu produktu Dynastat roztworem o znanej zgodności (patrz punkt 6.6).

Wprowadzanie produktu do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do wlewu dożylnego niewymienione w punkcie 6.6 nie jest zalecane, gdyż może to spowodować wytrącanie się osadu z roztworu.

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności nierozpuszczonego produktu wynosi 3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu do 24 godzin w temperaturze 25°C, natomiast nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce. Dlatego uznaje się, że maksymalny okres ważności gotowego rozpuszczonego produktu wynosi 24 godziny. Niemniej, ze względu na istotne mikrobiologiczne ryzyko zakażenia, gotowy sporządzony produkt należy zużyć natychmiast, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli takie wymogi nie są spełnione, roztwór nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a odpowiedzialność za decyzję dotyczącą czasu i warunków przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bezbarwna fiolka szklana (5 ml) typu I z korkiem z gumy butylowej, zamknięta aluminiową uszczelką i fioletową, polipropylenową nasadką typu flip-off do zerwania.

Dynastat jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 fiolek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Dynastat musi być rozpuszczony przed podaniem. Dynastat nie zawiera środków konserwujących. Roztwór należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki.

### Rozpuszczalniki

Jedynymi dopuszczalnymi rozpuszczalnikami do przygotowania wstrzyknięcia są:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji

#### Przygotowanie roztworu

Należy zachować zasady aseptyki rozpuszczając liofilizowany proszek (parekoksyb). Usunąć fioletową nasadkę typu flip-off, odsłaniając środkową część gumowego korka fiolki 40 mg z parekoksybem. Nabrać 2 ml właściwego rozpuszczalnika z ampułki, używając sterylnej igły i strzykawki. Następnie wstrzyknąć rozpuszczalnik do 40 mg fiolki z proszkiem przez środkową część jej gumowego korka. Całkowicie rozpuścić proszek delikatnie potrząsając. W celu wykonania wstrzyknięcia należy nabrać całą zawartość fiolki.

Po rozpuszczeniu, roztwór powinien być przezroczysty. Roztwór należy obejrzeć, czy nie ma nierozpuszczonych zanieczyszczeń albo zmiany zabarwienia przed podaniem. Nie należy stosować roztworu, jeżeli zauważy się zmianę zabarwienia, zmętnienie lub nierozpuszczone zanieczyszczenia. Dynastat należy podać w ciągu 24 godzin po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.3), w przeciwnym przypadku należy go zniszczyć.

Sporządzony roztwór jest izotoniczny.

#### Zgodność z roztworami podawanymi przez dostęp żylny

Po rozpuszczeniu proszku dozwołonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/005

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynastat 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolki z proszkiem: Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu (w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu). Po rozpuszczeniu uzyskuje się stężenie 20 mg/ml parekoksybu w roztworze. Każde 2 ml rozpuszczonego proszku zawierają 40 mg parekoksybu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę.

Po rozpuszczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) produkt Dynastat zawiera w przybliżeniu 0,44 mmol sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).  
Proszek w kolorze od białego do zbliżonego do bieli.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Do krótkotrwałego leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych u dorosłych.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora cyklooksygenazy-2 (COX-2) należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to 40 mg leku podawana dożylnie (iv.) lub domięśniowo (im.), a następnie co 6 – 12 godzin 20 mg lub 40 mg w zależności od potrzeb, nie więcej niż 80 mg/dobę.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz z czasem leczenia wybiórczymi inhibitorami COX-2 oraz ich dawką, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu przez jak najkrótszy czas. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat powyżej trzech dni jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

#### Stosowanie w skojarzeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi

Opioidowe leki przeciwbólowe można stosować jednocześnie z parekoksybem podawanym w dawkach opisanych powyżej. We wszystkich badaniach klinicznych parekoksyby podawano w stałych odstępach czasu, a opioidy na żądanie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Jednak u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg leczenie produktem Dynastat należy rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy

zmniejszyć do 40 mg (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $\geq 10$  w skali Child-Pugh), dlatego stosowanie produktu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 - 6 w skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie produktem Dynastat należy wprowadzać ostrożnie i rozpoczynać od dawki o połowę mniejszej od dawki zwykle zalecanej, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.) lub narażonych na retencję płynów, podawanie parekoksybu należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki (20 mg), czynność nerek należy ściśle monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2). W oparciu o dane farmakokinetyczne nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min.).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności parekoksybu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Z tego względu nie zaleca się stosowania parekoksybu u tych pacjentów.

#### Sposób podawania

Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego. Wstrzyknięcie domięśniowe należy wykonać powoli i głęboko do mięśnia. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Z uwagi na fakt, że po połączeniu produktu Dynastat z innymi produktami leczniczymi może wytrącić się osad, nie należy go mieszać z innymi produktami podczas rozpuszczania lub wykonywania wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów, u których zaistnieje konieczność użycia tego samego dostępu żylnego do podania innego produktu leczniczego, należy go dokładnie przepłukać roztworem o znanej zgodności przed i po podaniu produktu Dynastat.

Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka reakcja alergiczna każdego typu, zwłaszcza objawy skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy w wywiadzie lub stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Czynny wrzód trawienny lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Pacjenci, u których wystąpił skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy w jamie nosowej, obrzęk naczyniowo-ruchowy, pokrzywka lub inna reakcja alergiczna po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2.

Trzeci trymestr ciąży oraz okres karmienia piersią (patrz punkty 4.6 oraz 5.3).

Ciężka niewydolność wątroby (stężenie albumin w surowicy  $< 25$  g/l lub  $\geq 10$  w skali Child-Pugh).

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II – IV).

Leczenie bólu po operacji pomostowania tętnic wieńcowych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

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

Produkt Dynastat oceniano u pacjentów po zabiegach: chirurgii szczękowej, ortopedycznych, ginekologicznych (głównie histerektomia), oraz pomostowania tętnic wieńcowych. Doświadczenie ze stosowaniem parekoksybu po innych zabiegach takich, jak np. zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego, czy zabiegi urologiczne jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

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

Ze względu na możliwość wystąpienia nasilenia działań niepożądanych po zastosowaniu większych dawek parekoksybu, innych inhibitorów COX-2 i niesteroidowych leków przeciwzapalnych po zwiększeniu dawki należy ocenić skuteczność leczenia parekoksybem. W przypadku, kiedy nie ma zwiększenia skuteczności leczenia należy rozważyć inne możliwości terapii (patrz punkt 4.2). Dane kliniczne związane ze stosowaniem produktu Dynastat przez okres dłuższy niż trzy dni są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych poniżej narządów wewnętrznych, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem.

##### Układ krążenia

Przewlekłe podawanie inhibitorów COX-2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania sercowo-naczyniowych i zakrzepowych działań niepożądanych. Wielkość ryzyka towarzyszącego przyjęciu pojedynczej dawki nie jest znana, nie ustalono też szczegółowo jaki czas trwania leczenia wiąże się ze zwiększeniem tego ryzyka.

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące), mogą być leczeni parekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia parekoksybem w razie wystąpienia oznak nasilania się swoistych objawów klinicznych u tych pacjentów. Produktu Dynastat nie badano u osób poddawanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń serca innymi niż zabiegi pomostowania tętnic wieńcowych (CABG, ang. *coronary artery bypass graft*). Badania nad typami zabiegu chirurgicznego innymi niż wymienione powyżej obejmowały wyłącznie pacjentów zakwalifikowanych do klasy I-III wydolności fizycznej wg Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA, American Society of Anesthesiologists).

### Kwas acetylosalicylowy oraz inne leki z grupy NLPZ

Inhibitory COX-2 nie mogą zastąpić kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce schorzeń zakrzepowozatorowych naczyń wieńcowych ze względu na brak działania przeciwplatekowego. W związku z tym nie należy przerywać terapii lekami przeciwplatekowymi (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie warfarynę lub inne doustne leki przeciwzakrzepowe i Dynastat (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania parekoksybu z innymi niezawierającymi kwasu acetylosalicylowego lekami NLPZ.

Produkt Dynastat może maskować gorączkę i inne objawy zapalenia (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano pojedyncze przypadki zaostrzenia zakażeń tkanek miękkich podczas stosowania NLPZ oraz produktu Dynastat (dane z badań przedklinicznych) (patrz punkt 5.3). Dlatego należy zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy zakażenia rany pooperacyjnej u pacjentów otrzymujących produkt Dynastat po zabiegach chirurgicznych.

### Wpływ na przewód pokarmowy

U pacjentów leczonych parekoksybem występowały powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia). Powikłania te prowadziły w niektórych przypadkach do zgonu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy największego ryzyka rozwoju powikłań wywołanych stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych; pacjentów w podeszłym wieku; pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, lub pacjentów stosujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy. Stosowanie produktów leczniczych z grupy NLPZ również wiąże się ze zwiększonymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego, gdy są one jednocześnie stosowane z glikokortykosteroidami, selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, innymi lekami przeciwplatekowymi, innymi lekami z grupy NLPZ lub u pacjentów spożywających alkohol. Do dalszego zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (choroby wrzodowej lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego) dochodzi, jeśli parekoksyb jest stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (nawet wtedy, kiedy jest on przyjmowany w małych dawkach).

### Reakcje dotyczące skóry

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym rumienia wielopostaciowego, złuszczonego zapalenia skóry i zespołu Stevens-Johnsona (niektóre z nich zakończone zgonem), u pacjentów otrzymujących parekoksyby. Ponadto, po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących waldekoksyby zgłaszano toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka zakończone zgonem; tego typu reakcji nie można wykluczyć po zastosowaniu parekoksybu (patrz punkt 4.8). Biorąc pod uwagę inne zgłaszane ciężkie reakcje skórne związane ze stosowaniem celekoksybu i waldekoksybu, po zastosowaniu parekoksybu możliwe jest wystąpienie zespołu DRESS. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Należy podjąć odpowiednie środki w celu zapewnienia kontroli pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkich objawów skórnych np. dodatkowe konsultacje. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności zgłaszania lekarzowi wystąpienia każdego nagłego objawu skórniego.

Należy przerwać stosowanie parekoksybu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości. Częstość występowania poważnych skórnych działań niepożądanych jest prawdopodobnie taka sama w przypadku stosowania NLPZ włączając selektywne inhibitory COX-2 jak innych produktów leczniczych. Natomiast częstość występowania ciężkich objawów skórnych w przypadku stosowania waldekoksybu (aktywnego metabolitu parekoksybu) jest prawdopodobnie większa niż innych selektywnych inhibitorów COX-2. Pacjenci z nadwrażliwością na sulfonamidy w wywiadzie mogą być bardziej narażeni na występowanie reakcji skórnych (patrz punkt 4.3). Pacjenci bez nadwrażliwości na sulfonamidy w wywiadzie również mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji skórnych.

### Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu waldekoksybu i parekoksybu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny oraz obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, mających w wywiadzie reakcje alergiczne na sulfonamidy (patrz punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia pierwszych oznak reakcji z nadwrażliwości należy przerwać podawanie parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego, które wystąpiły wkrótce po podaniu parekoksybu. W niektórych przypadkach niedociśnienie tętnicze występowało bez innych objawów anafilaksji. Lekarz powinien być przygotowany do udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

### Zatrzymanie płynów, obrzęki i zaburzenia nerek i dróg moczowych

U niektórych pacjentów stosujących parekoksyb obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych o udokumentowanym działaniu hamującym syntezę prostaglandyn. W związku z tym produkt Dynastat należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, istniejącymi obrzękami lub innymi stanami sprzyjającymi zatrzymaniu płynów, lub nasilanymi w wyniku zatrzymania płynów, w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów z innymi przyczyn narażonych na zwiększone ryzyko hipowolemii. W przypadku objawów klinicznych wskazujących na pogorszenie stanu u tych pacjentów konieczne jest podjęcie odpowiednich środków, które mogą obejmować przerwanie stosowania parekoksybu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano wystąpienie ostrej niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących parekoksyb (patrz punkt 4.8). Hamowanie syntezy prostaglandyn może powodować pogorszenie czynności nerek oraz zatrzymywanie płynów, dlatego należy zachować ostrożność podając produkt Dynastat pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2), nadciśnieniem tętniczym, lub u pacjentów z chorobami serca, wątroby lub w innych schorzeniach predysponujących do retencji płynów.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem Dynastat u pacjentów odwodnionych. Zaleca się nawodnienie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Dynastat.

### Nadciśnienie tętnicze

Podobnie jak w przypadku wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), parekoksyb może spowodować wystąpienie nadciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego. Oba przypadki mogą przyczynić się do zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Parekoksyb należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na początku leczenia parekoksybem i podczas jego trwania konieczne jest ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego. W przypadku stwierdzenia istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

### Zaburzenia czynności wątroby

Należy ostrożnie stosować produkt Dynastat u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

### Stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Stosowanie NLPZ jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi zwiększa ryzyko krwawień. Do doustnych leków przeciwzakrzepowych należą warfaryna i inne pochodne kumaryny oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (np. apiksaban, dabigatran i rywaroksaban) (patrz punkt 4.5).

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.



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

### Interakcje farmakodynamiczne

Należy monitorować leczenie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia produktem Dynastat u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. W związku z tym u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy monitorować czas protrombinowy INR, szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki (patrz punkt 4.4).

Produkt Dynastat nie ma wpływu na hamowanie przez kwas acetylosalicylowy agregacji płytek ani na czas krwawienia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Dynastat można podawać jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ( $\leq 325$  mg). W badaniach klinicznych, tak jak po stosowaniu innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego po stosowaniu parekoksybu jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z parekoksybem stosowanym w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Nie zaobserwowano różnic w farmakodynamice heparyny (czas kaolinowo - kefalinowy) zastosowanej oddzielnie lub jednocześnie z parekoksybem.

Hamowanie prostaglandyn przez NLPZ, w tym inhibitory COX-2, może osłabiać działanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), antagonistów angiotensyny II, beta adrenolityków i diuretyków. Należy wziąć pod uwagę te interakcje u pacjentów otrzymujących parekoksyb jednocześnie z inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, beta adrenolitykami i diuretykami.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów (w tym pacjentów leczonych diuretykami) lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2 z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II, może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym możliwego wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Objawy te są na ogół przemijające.

Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy ocenić, czy istnieje konieczność kontroli czynności nerek na początku jednoczesnego leczenia tymi lekami oraz okresowo w jego trakcie.

Sugerowano, że leczenie skojarzone NLPZ i cyklosporyną lub takrolimusem zwiększa działanie nefrotoksyczne cyklosporyny i takrolimusu z powodu wpływu NLPZ na nerkowe prostaglandyny. Podczas równoczesnego podawania parekoksybu i któregośkolwiek z tych leków, należy monitorować czynność nerek.

Można podawać produkt Dynastat jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. W badaniach klinicznych podczas leczenia skojarzonego zauważono istotne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na opioidy podawane na żądanie.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu)

Parekoksyb jest szybko hydrolizowany do czynnego metabolitu – waldekoksybu. Badania u ludzi wykazały, że metabolizm waldekoksybu odbywa się głównie za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 oraz 2C9.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z flukonazolem (inhibitorem CYP2C9) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz  $C_{max}$  o odpowiednio 62% i 19%. Dlatego u pacjentów równocześnie leczonych flukonazolem należy zmniejszyć dawkę parekoksybu.

Podawanie waldekoksybu jednocześnie z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) powodowało zwiększenie ekspozycji osocza na waldekoksyb, co wykazano na podstawie zwiększenia wartości AUC oraz  $C_{max}$  o odpowiednio 38% i 24%. Modyfikacja dawki soli sodowej parekoksybu nie jest na ogół konieczna u pacjentów otrzymujących jednocześnie ketokonazol.

Nie badano wpływu na indukcję enzymów. Metabolizm waldekoksybu może być szybszy, gdy jednocześnie stosuje się go z induktorami enzymatycznymi takimi jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy deksametazon.

#### Wpływ parekoksybu (oraz jego aktywnego metabolitu waldekoksybu) na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Leczenie waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) wywołało 3-krotne zwiększenie stężenia dekstrometofanu (substratu CYP 2D6) w surowicy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat i innych produktów leczniczych metabolizowanych w przeważającym stopniu przez CYP2D6 oraz mających wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon, metoprolol).

Ekspozycja osocza na omeprazol (substrat CYP 2C19) wzrastała o 46 %, jeśli podawano go w dawce 40 mg na dobę jednocześnie z waldekoksybem (40 mg dwa razy na dobę przez 7 dni). Ekspozycja osocza na waldekoksyb nie uległa zmianie. Dane te wskazują, że waldekoksyb może hamować CYP2C19, pomimo że nie jest metabolizowany przez ten izoenzym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Dynastat w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są substratami CYP2C19 (np. fenytoina, diazepam czy imipramina).

W dwóch badaniach interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących stałe cotygodniowe dawki metotreksatu (5-20 mg/tydzień w postaci pojedynczej dawki doustnej lub domięśniowej), podawany doustnie waldekoksyb (10 mg dwa razy na dobę lub 40 mg dwa razy na dobę) nie miał wpływu lub miał niewielki wpływ na stężenie metotreksatu w osoczu w stanie stacjonarnym. Tym niemniej, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania metotreksatu z NLPZ, gdyż podawanie NLPZ może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w osoczu. Należy rozważyć potrzebę monitorowania toksyczności metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania parekoksybu i metotreksatu.

Podawanie waldekoksybu razem z litem powodowało znaczne zmniejszenie klirensu litu w surowicy (25%) oraz klirensu nerkowego (30%), prowadząc do zwiększenia ekspozycji surowicy na lit o 34% w porównaniu ze stosowaniem samego litu. Stężenia litu w surowicy muszą być ściśle monitorowane podczas rozpoczynania lub zmian leczenia parekoksybem u pacjentów otrzymujących lit.

Równoczesne podawanie waldekoksybu z glibenklamidem (substrat CYP 3A4) nie wpływa ani na farmakokinetykę (stężenia w osoczu), ani na farmakodynamikę (stężenia glukozy i insuliny we krwi) glibenklamidu.

#### Dożylnie środki anestetyczne

Jednoczesne podawanie dożylnie 40 mg parekoksybu z propofolem (substrat CYP 2C9) oraz midazolamem (substrat CYP 3A4) nie wpływało ani na farmakokinetykę (metabolizm i ekspozycja osocza), ani na farmakodynamikę (wpływ na EEG, testy psychomotoryczne oraz ustąpienie sedacji) propofolu oraz midazolamu podanych dożylnie. Dodatkowo stwierdzono, że leczenie skojarzone waldekoksybem i doustnie podawanym midazolamem nie miało klinicznie istotnego wpływu na wątrobowy i jelitowy metabolizm midazolamu przebiegający z udziałem CYP 3A4. Dożylnie podawanie parekoksybu w dawce 40 mg nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę podawanych dożylnie fentanylu i alfentanylu (substratów CYP 3A4).

#### Wziewne środki anestetyczne

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z innymi lekami.

W badaniach u pacjentów chirurgicznych nie obserwowano cech interakcji farmakodynamicznej pomiędzy wziewnymi środkami anestetycznymi, takimi jak izofluran oraz podtlenek azotu, oraz parekoksybem podawanym przedoperacyjnie (patrz punkt 5.1).

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

##### Ciąża

Podjeżdza się, że podanie parekoksybu w ostatnim trymestrze ciąży powoduje poważne wady wrodzone, ponieważ podobnie jak inne inhibitory prostaglandyn, może powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego lub atonię macicy (patrz punkty 4.3, 5.1 i 5.3).

Stosowanie NLPZ w drugim lub trzecim trymestrze ciąży może powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, co może doprowadzić do zmniejszenia objętości płynu owodniowego lub w ciężkich przypadkach do małowodzia. Takie działanie może pojawić się niedługo po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po jego zaprzestaniu. Kobiety w ciąży leczone NLPZ powinny być ściśle monitorowane w celu wykrycia zmniejszenia objętości płynu owodniowego.

Produkt Dynastat jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania parekoksybu u kobiet w ciąży lub w czasie porodu. Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na ciążę. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększenie ryzyka poronienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn, w tym parekoksybu, powodowało zwiększenie częstości występowania strat przed i po implantacyjnych, a także obumieranie embrionu i płodu (patrz punkty 5.1 i 5.3). Nie należy podawać produktu Dynastat w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Stosunkowo niewielka ilość parekoksybu i jego metabolitu waldekoksybu przenika do mleka ludzkiego po podaniu pojedynczej dawki parekoksybu kobietom po cięciu cesarskim karmiącym piersią, w związku z tym produkt jest wykrywany w organizmie dziecka w stosunkowo niewielkiej ilości (ok. 1% dawki dostosowanej do masy ciała matki). Nie wolno podawać produktu Dynastat kobietom karmiącym piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych hamujących cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u kobiet planujących ciążę (patrz punkty 4.3, 5.1 i 5.3).

Mechanizm działania sugeruje, że stosowanie NLPZ może opóźnić lub zapobiec pękaniu pęcherzyków Graafa, co wiązano z odwracalną bezpłodnością u niektórych kobiet. Należy rozważyć odstawienie NLPZ, w tym produktu Dynastat, u kobiet mających trudności z poczęciem lub przechodzących badanie przyczyn bezpłodności.

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

Pacjenci, u których po podaniu produktu Dynastat wystąpiły zaburzenia równowagi, zawroty głowy lub senność nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym produktu Dynastat są nudności. Najpoważniejsze działania niepożądane występują niezbyt często bądź rzadko i należą do nich działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego i ciężkie niedociśnienie tętnicze, a także działania niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i ciężkie reakcje skórne. Stosowanie produktu

Dynastat u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zdarzenia sercowo-naczyniowe/ zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego, udar/przejęściowy napad niedokrwienny, zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich; patrz punkty 4.3 i 5.1), głębokie zakażenia chirurgiczne i powikłania gojenia się rany mostka.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali parekoksyb (n=5 402) w 28 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Częstość działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu określono jako częstość nieznana, ponieważ na podstawie dostępnych danych nie można określić ich częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z terminologią MedDRA i według ich zmniejszającego się nasilenia.

<b>Częstość występowania działań niepożądanych</b>				
<i>Bardzo często</i> (≥1/10)	<i>Często</i> (≥1/100 do <1/10)	<i>Niezbyt często</i> (≥1/1000 do <1/100)	<i>Rzadko</i> (≥1/10 000 do <1/1000)	<i>Nieznana</i>
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>				
	Zapalenie gardła, zapalenie wyrostka zębodołowego (suchy zębodół)	Patologiczny wyciek surowiczy z rany mostka, zakażenie rany		
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>				
	Niedokrwistość po zabiegu chirurgicznym	Trombocytopenia		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				
			Reakcja rzekomo-anafilaktyczna	
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>				
	Hipokaliemia	Hiperglikemia, Anoreksja		
<u>Zaburzenia psychiczne</u>				
	Pobudzenie, bezsenność			
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>				
	Oslabienie czucia, zawroty głowy	Choroby naczyń mózgowych		
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>				
		Ból ucha		
<u>Zaburzenia serca</u>				
		Zawał mięśnia sercowego, bradykardia		Zapaść naczyniowa, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>				
	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze (nasilenie), niedociśnienie ortostatyczne		
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				
	Niewydolność	Zator tętnicy płucnej		Duszność

<b>Częstość występowania działań niepożądanych</b>				
<i>Bardzo często</i> (≥1/10)	<i>Często</i> (≥1/100 do <1/10)	<i>Niezbyt często</i> (≥1/1000 do <1/100)	<i>Rzadko</i> (≥1/10 000 do <1/1000)	<i>Nieznana</i>
	oddechowa			
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>				
Nudności	Ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów	Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, refluks żołądkowo-przełykowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieprawidłowe objawy osłuchowe w obrębie jamy brzusznej	Zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, obrzęk jamy ustnej (obrzęk okołoustny)	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>				
	Świąd, nadmierne pocenie się	Wybroczyny, wysypka, pokrzywka		Zespół Stevensa - Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
<u>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</u>				
	Bóle pleców	Bóle stawów		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>				
	Skąpomocz		Ostra niewydolność nerek	Niewydolność nerek
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>				
	Obrzęk obwodowy	Astenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia		Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy
<u>Badania diagnostyczne</u>				
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), aminotransferazy asparaginianowej (GOT) i amino-transferazy alaninowej (GPT), zwiększenie stężenia całkowitego azotu mocznikowego (BUN)		
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>				
		Powikłania po zabiegach (dotyczące skóry)		

### Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka związanego ze stosowaniem waldekoksybu, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania parekoksybu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, rzadko zgłaszano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, takich jak skurcz oskrzeli i zapalenie wątroby, związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, ale występowania tego nie można wykluczyć podczas stosowania produktu Dynastat.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszane przypadki przedawkowania parekoksybu były związane z reakcjami niepożądanymi, które zostały opisane po stosowaniu zalecanych dawek parekoksybu.

W przypadku ostrego przedawkowania pacjenci powinni otrzymać leczenie objawowe i podtrzymujące. Nie ma swoistego antidotum. Parekoksyb jest prolekiem waldekoksybu. Hemodializa nie usuwa waldekoksybu. Wymuszona diureza lub alkalizacja moczu mogą być nieskuteczne z powodu silnego wiązania waldekoksybu z białkami osocza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, Koksyby, kod ATC: M01AH04

Parekoksyb jest prolekiem waldekoksybu. Waldekoksyb jest wybiórczym inhibitorem COX-2 w zakresie dawek klinicznych. Cyklooksygenaza odpowiada za wytwarzanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy COX, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych. Uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Uważa się, że COX-2 wpływa na owulację i zagnieżdżenie oraz zamknięcie przewodu tętniczego Botalla, oraz wpływa na ośrodkowy układ nerwowy (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może odgrywać również rolę w gojeniu się wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczających wrzody żołądka, ale nie wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu.

Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi. Znaczenie kliniczne tego mechanizmu działania nie zostało jeszcze ustalone.

Parekoksyb stosowano po wielu zarówno dużych, jak i drobnych zabiegach chirurgicznych. Skuteczność produktu Dynastat ustalono w przeprowadzonych badaniach oceniających ból po zabiegach chirurgii szczękowej, ginekologicznych (histerektomia), ortopedycznych (protezooplastyka kolana i stawu biodrowego) i po pomostowaniu tętnic wieńcowych. Początek odczuwalnego działania przeciwbólowego występował po 7 – 13 minutach, klinicznie znaczące działanie przeciwbólowe występowało po 23 – 29 minutach, natomiast maksymalna skuteczność w ciągu 2 godzin od podania dożylnego lub domięśniowego 40 mg produktu Dynastat w pojedynczej dawce. Siła działania

przeciwbólowego dawki 40 mg była porównywalna z działaniem ketorolaku w dawce 60 mg domięśniowo lub 30 mg dożylnie. Po pojedynczej dawce, czas działania przeciwbólowego był zależny od dawki i od klinicznego modelu bólu, i utrzymywał się od 6 do ponad 12 godzin.

#### Stosowanie parekoksybu w okresie dłuższym niż 3 dni

W większości badań klinicznych parekoksyb był stosowany przez okres nieprzekraczający 3 dni. Przeprowadzono jednak 3 badania z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których protokoły dopuszczały leczenie parekoksybem przez okres dłuższy niż 3 dni. Dane z tych badań połączono w pulę i poddano analizie. Włączono do niej 676 pacjentów, z których 318 otrzymywało placebo, a 358 parekoksyb. Wśród pacjentów leczonych parekoksybem, 317 otrzymywało parekoksyb nie dłużej niż 4 dni, 32 nie dłużej niż 5 dni, 8 nie dłużej niż 6 dni, a 1 pacjent ponad 7 dni. Wśród pacjentów otrzymujących placebo, 270 otrzymywało placebo nie dłużej niż 4 dni, 43 nie dłużej niż 5 dni, 3 pacjentów nie dłużej niż 6 dni, a 2 pacjentów ponad 7 dni. Obie grupy miały podobny profil demograficzny. Średni czas leczenia (odchylenie standardowe) wyniósł 4,1 (0,4) dnia dla grupy leczonej parekoksybem i 4,2 (0,5) dnia dla grupy otrzymującej placebo, przy zakresie 4–7 dni dla grupy leczonej parekoksybem i 4–9 dni dla grupy otrzymującej placebo. Po 3. dniu częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących parekoksyb przez okres 4–7 dni (mediana czasu trwania leczenia 4 dni) była mała i porównywalna z grupą otrzymującą placebo.

#### Zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną i placebo, dotyczącym zabiegów ortopedycznych oraz z zakresu chirurgii ogólnej (n=1050), pacjentom poza standardowo stosowanymi lekami, w tym opioidami w dawkach kontrolowanych przez pacjenta, podawano Dynastat drogą pozajelitową w dawce początkowej 40 mg iv., a następnie 20 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 72 godziny. Podczas stosowania produktu Dynastat dawkę opioidów w drugiej i trzeciej dobie zmniejszono o 7,2 mg oraz 2,8 mg (odpowiednio 37% i 28%). Redukcji dawek opioidów towarzyszyło istotne zmniejszenie liczby zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych opioidów. Wykazano dodatkowy efekt przeciwbólowy w porównaniu ze stosowaniem samych opioidów. Dodatkowe badania dotyczące innych zabiegów chirurgicznych dostarczyły podobnych wyników. Nie ma danych, które wskazywałyby na mniejszą liczbę działań niepożądanych podczas terapii skojarzonej parekoksybem i opioidami w porównaniu z leczeniem skojarzonym placebo i opioidami.

#### Badania w obrębie przewodu pokarmowego

W krótkoterminowych (7 dni) badaniach przeprowadzonych u zdrowych osób młodych oraz w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) przyjmujących produkt Dynastat, częstość stwierdzanych endoskopowo nadżerek oraz owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy wynosiła 5 - 21% i była większa niż w grupie placebo (5-12%), ale statystycznie znamiennej niż obserwowanej po NLPZ (66-90%).

#### Badania bezpieczeństwa stosowania w bólu pooperacyjnym po zabiegach pomostowania tętnic wieńcowych

Badania te były prowadzone dodatkowo do rutynowego monitorowania działań niepożądanych, zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ekspertów. Przeprowadzono dwa badania z zastosowaniem placebo, w których pacjenci otrzymywali parekoksyb przez co najmniej 3 dni i następnie doustny waldekoksyb, przez łączny okres 10 – 14 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali standardowe leczenie przeciwbólowe przez czas podawania leków. Pacjenci otrzymali małe dawki kwasu acetylosalicylowego przed randomizacją i podczas trwania obu badań.

W pierwszym badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano działanie parekoksybu podawanego dożylnie w dawce 40 mg dwa razy na dobę przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksybu w dawce 40 mg dwa razy na dobę (grupa otrzymująca parekoksyb/waldekoksyb) (n=311) lub placebo/ placebo (n=151) w trwającym 14 dni badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo. Oceniano dziewięć założonych z góry kategorii działań niepożądanych (zakrzepowo – zatorowe ze strony układu krążenia, zapalenie osierdza, pojawienie się lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, niewydolność lub upośledzenie czynności nerek, powikłania owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, poważne krwawienia poza przewodem pokarmowym, zakażenia, powikłania ze strony płuc niebędące zakażeniami oraz zgon). Obserwowano znacząco więcej działań niepożądanych ( $p<0,05$ ) ze strony

układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (zawał serca, niedokrwienie, epizod niedokrwienia mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w grupie leczonej parekoksybem/waldekoksybem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo podczas podawania leku do dostępu żylnego (odpowiednio 2,2% i 0,0%) i przez cały okres trwania badania (odpowiednio 4,8% i 1,3%). Powikłania chirurgiczne (głównie powikłania gojenia się rany mostka) były obserwowane ze zwiększoną częstotliwością w grupie otrzymującej parekoksyb/waldekoksyb.

W drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych oceniano cztery z góry założone kategorie działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowe, zaburzenie funkcji/niewydolność nerek, owrzodzenie lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, powikłania gojenia rany operacyjnej. Po 24 godzinach po operacji pomostowania tętnic wieńcowych pacjentów przydzielano losowo do następujących grup: parekoksyb w dawce początkowej 40 mg dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (20 mg, co 12 godz.) (n=544) przez pozostałe 10 dni leczenia; placebo dożylnie, a następnie waldekoksyb doustnie (n=544); lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=548). W grupie otrzymującej parekoksyb/waldekoksyb było znacząco więcej ( $p=0,033$ ) działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz zakrzepowo – zatorowych (2,0%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo/ placebo (0,5%). Leczenie placebo/ waldekoksybem było również związane z większym ryzykiem wystąpienia zakrzepowo – zatorowych działań niepożądanych ze strony układu krążenia w porównaniu z placebo, jednak ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Trzy z sześciu takich działań w tej grupie pojawiły się podczas stosowania placebo, pacjenci ci nie otrzymali waldekoksybu. Z góry założone działania niepożądane, które pojawiły się z największą częstotliwością należą do kategorii powikłań chirurgicznych, włączając głębokie zakażenia chirurgiczne oraz powikłania gojenia się rany mostka.

Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy grupami otrzymującymi lek i placebo w żadnej innej z góry założonej grupie działań niepożądanych (zaburzenie funkcji nerek, niewydolność nerek, owrzodzenia górnej części przewodu pokarmowego, powikłania rany operacyjnej).

#### Chirurgia ogólna

W dużym (n=1050) badaniu u pacjentów po operacjach ortopedycznych lub zabiegach chirurgicznych podawano początkowo 40 mg parekoksybu dożylnie, następnie 20 mg dożylnie, co 12 godz. (n=525) przez minimum 3 dni, a następnie waldekoksyb doustnie (w dawce 20 mg co 12 godz.) (n=525) przez pozostałe 10 dni leczenia, lub placebo dożylnie, a następnie placebo doustnie (n=525). Nie stwierdzano znaczących różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa, włączając w to te same cztery, z góry założone grupy działań niepożądanych, które były przyjęte w opisanym powyżej drugim badaniu po operacjach pomostowania tętnic wieńcowych.

#### Badania czynności płytek krwi

Dynastat podawany w dawce 20 mg lub 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał wpływu na agregację płytek lub czas krwawienia u osób młodych, oraz w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat), ocenianych w szeregu małych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem wielorazowych dawek tego leku. U osób młodych Dynastat w dawce 40 mg dwa razy na dobę nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na hamowanie funkcji płytek spowodowane kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 4.5).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu dożylnym lub domięśniowym parekoksyb jest szybko przekształcany w waldekoksyb - farmakologicznie aktywną substancję, w wyniku hydrolizy enzymatycznej w wątrobie.



### Wchłanianie

Ekspozycja na waldekoksyb po podaniu pojedynczej dawki produktu Dynastat, mierzona zarówno jako pole pod krzywą stężenia w osoczu w funkcji czasu (AUC), jak również jako stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ), w zakresie dawek terapeutycznych ma w przybliżeniu przebieg liniowy. AUC oraz  $C_{max}$  zmieniają się liniowo po zastosowaniu leku dwa razy na dobę w zakresie do dawki 50 mg podanej dożylnie i do dawki 20 mg podanej domięśniowo. Stan równowagi stężenia waldekoksylu w osoczu występował w ciągu 4 dni od rozpoczęcia stosowania leku dwa razy na dobę.

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg parekoksylu,  $C_{max}$  waldekoksylu występuje po około 30 minutach po podaniu dożylnym oraz po 1 godzinie po podaniu domięśniowym. Podanie iv. oraz im. waldekoksylu powodowało podobną ekspozycję na waldekoksyb, co wykazano określając wartości AUC i  $C_{max}$ . Podanie iv. oraz im. parekoksylu powodowało podobną ekspozycję na parekoksyb co wykazano określając wartości AUC i  $C_{max}$ . Średnia wartość  $C_{max}$  parekoksylu po podaniu domięśniowym była niższa w porównaniu do wartości osiąganey po bolusie dożylnym, co jest związane z wolniejszym pozanacyniowym wchłanianiem po podaniu domięśniowym. Nie ma to znaczenia klinicznego, ponieważ wartości  $C_{max}$  waldekoksylu są porównywalne po podaniu zarówno domięśniowym, jak i dożylnym parekoksylu.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji waldekoksylu po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 55 l. W zakresie stężeń osiąganeych po podaniu największej zalecanej dawki – 80 mg/dobę lek wiąże się z białkami osocza w około 98%. Waldekoksyb, ale nie parekoksyb w znacznym stopniu przenika do erytrocytów.

### Metabolizm

Parekoksyb jest *in vivo* szybko i prawie całkowicie hydrolizowany do waldekoksylu i kwasu propionowego, przy okresie półtrwania wynoszącym 22 minuty. Eliminacja waldekoksylu odbywa się w wątrobie poprzez wiele szlaków metabolicznych z udziałem izoenzymów cytochromu P-450 (CYP) 3A4 i CYP2C9, jak również na drodze glukuronidacji grupy sulfonamidowej (około 20%). Hydroksylowany (za pośrednictwem układu CYP) metabolit waldekoksylu, występujący w ludzkim osoczu, jest aktywnym inhibitorem COX-2. Stanowi on około 10% stężenia waldekoksylu; z powodu jego niewielkiego stężenia nie oczekuje się istotnego klinicznego działania tego metabolitu po zastosowaniu dawek terapeutycznych parekoksylu.

### Eliminacja

Waldekoksyb jest eliminowany na drodze metabolizmu wątrobowego i mniej niż 5 % niezmiennego leku odzyskuje się w moczu. W moczu nie wykrywa się niezmiennego parekoksylu, natomiast w próbkach kału stwierdza się jedynie jego śladowe ilości. Około 70% podanej dawki jest wydalone w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów. Klirens osoczowy ( $C_p$ ) waldekoksylu wynosi około 6 l/h. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) waldekoksylu po dożylnym lub domięśniowym podaniu parekoksylu wynosi około 8 godzin.

### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych i w badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze podawano produkt Dynastat 335 pacjentom w podeszłym wieku (65-96 lat). U zdrowych osób w wieku podeszłym klirens waldekoksylu po podaniu doustnym był zmniejszony, co zwiększało ich ekspozycję na waldekoksyb w osoczu o około 40%, w porównaniu z młodymi i zdrowymi osobami. Przy przeliczeniu na masę ciała, ekspozycja na waldekoksyb w osoczu w stanie równowagi jego stężeń była u kobiet w podeszłym wieku o 16% większa niż u mężczyzn w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek, którym podawano dożylnie 20 mg produktu Dynastat, parekoksyb był szybko usuwany z osocza. Z uwagi na niewielką rolę, jaką pełnią nerki w procesie wydalania waldekoksylu, nie wykryto żadnych zmian klirensu nawet u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jak również u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na szybkość metabolizowania parekoksybu do waldekoksybu. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 - 9 w skali Child-Pugh) leczenie należy rozpoczynać dawką o połowę mniejszą od zalecanej dawki produktu Dynastat, a maksymalną dawkę dobową należy zmniejszyć do 40 mg, ponieważ ekspozycja na waldekoksyb jest u tych pacjentów ponad dwukrotnie większa (130%). Nie stosowano leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Dynastat u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w których ekspozycja na parekoksyb była dwukrotnie większa od maksymalnej ekspozycji u ludzi, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak w badaniach toksyczności po wielokrotnym podawaniu psom i szczurom układowa ekspozycja na waldekoksyb (aktywny metabolit parekoksybu) wynosiła około 0,8 wartości układowej ekspozycji u osób w podeszłym wieku przyjmujących największą zalecaną dawkę leczniczą 80 mg/ dobę. Większe dawki związane były z nasileniem i przedłużonym gojeniem zakażeń skóry, działaniem prawdopodobnie mającym związek z hamowaniem COX-2.

W badaniach nad toksycznością rozrodu u królików, u których stosowano dawki niewykazujące objawów toksycznych dla matek występowały straty poimplantacyjne, resorpcje i zmniejszenie przyrostów masy ciała płodów. Nie stwierdzono wpływu parekoksybu na płodność samic lub samców szczurów.

Nie badano działania parekoksybu w późnym okresie ciąży oraz w okresie przed- i pourodzeniowym. Po podaniu parekoksybu dożylnie w pojedynczej dawce karmiącym samicom szczurów, stężenia - parekoksybu, waldekoksybu i aktywnego metabolitu waldekoksybu w mleku matek były podobne do stężeń występujących w osoczu matek.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego parekoksybu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Proszek*

Wodorofosforan sodu

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

#### *Rozpuszczalnik*

Chlorek sodu

Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie należy podawać produktu Dynastat w jednej strzykawce z opioidami.

**Nie** zaleca się używania roztworu Ringera z mleczanami lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy w roztworze Ringera z mleczanami do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to wytrącanie się parekoksybu z roztworu.

**Nie** jest zalecane używanie wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

Produktu Dynastat nie należy podawać do dostępu żylnego, przez który podano jakikolwiek inny produkt leczniczy. Dostęp żylny musi być odpowiednio przepłukany przed i po podaniu produktu Dynastat roztworem o znanej zgodności (patrz punkt 6.6).

Wprowadzanie produktu do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do wlewu dożylnego niewymienione w punkcie 6.6 nie jest zalecane, gdyż może to spowodować wytrącanie się osadu z roztworu.

### **6.3 Okres ważności**

Okres ważności nierozpuszczonego produktu wynosi 3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu do 24 godzin w temperaturze 25°C, natomiast nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce. Dlatego uznaje się, że maksymalny okres ważności gotowego rozpuszczonego produktu wynosi 24 godziny. Niemniej, ze względu na istotne mikrobiologiczne ryzyko zakażenia, gotowy sporządzony produkt należy zużyć natychmiast, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli takie wymogi nie są spełnione, roztwór nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a odpowiedzialność za decyzję dotyczącą czasu i warunków przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

#### Fiolki z solą sodową parekoksybu

Bezbarwna fiolka szklana (5 ml) typu I z korkiem z gumy butylowej, zamknięta aluminiową uszczelką i fioletową, polipropylenową nasadką typu flip-off do zerwania.

#### Ampułki z rozpuszczalnikiem

Ampułki o pojemności 2 ml z bezbarwnego obojętnego szkła typu I.

Produkt Dynastat jest dostępny w sterylnych fiolkach do jedнокrotnego użytku pakowanych razem z ampułkami o pojemności 2 ml napełnionymi 2 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Poniżej podano różne wielkości opakowań i różne konfiguracje.

#### Wielkości opakowań

opakowanie 1 + 1: zawiera 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułkę z rozpuszczalnikiem

opakowanie 3 + 3: zawiera 3 fiołki z proszkiem i 3 ampułki z rozpuszczalnikiem

opakowanie 5 + 5: zawiera 5 fiołek z proszkiem i 5 ampułek z rozpuszczalnikiem

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Dynastat musi być rozpuszczony przed podaniem. Dynastat nie zawiera środków konserwujących. Roztwór należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki.

### Rozpuszczalniki

Należy rozpuścić Dynastat 40 mg w 2 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Poza tym **jedynymi** dopuszczalnymi rozpuszczalnikami do przygotowania wstrzyknięcia są:

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

### Przygotowanie roztworu

Należy zachować zasady aseptyki rozpuszczając liofilizowany proszek (parekoksyb). Usunąć fioletową nasadkę typu flip-off, odsłaniając środkową część gumowego korka fiolki 40 mg z parekoksybem. Nabrać 2 ml właściwego rozpuszczalnika z ampułki, używając sterylnej igły i strzykawki. Następnie wstrzyknąć rozpuszczalnik do 40 mg fiolki z proszkiem przez środkową część jej gumowego korka. Całkowicie rozpuścić proszek delikatnie potrząsając. W celu wykonania wstrzyknięcia należy nabrać całą zawartość fiolki.

Po rozpuszczeniu, roztwór powinien być przezroczysty. Roztwór należy obejrzeć, czy nie ma nierozpuszczonych zanieczyszczeń albo zmiany zabarwienia przed podaniem. Nie należy stosować roztworu, jeżeli zauważy się zmianę zabarwienia, zmętnienie lub nierozpuszczone zanieczyszczenia. Dynastat należy podać w ciągu 24 godzin po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.3), w przeciwnym przypadku należy go zniszczyć.

Sporządzony roztwór jest izotoniczny.

### Zgodność z roztworami podawanymi przez dostęp żylny

Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem, produkt Dynastat może być podany **wyłącznie** dożylnie, domięśniowo lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/006 - 008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 stycznia 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 40 mg fiołki**

**TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM - EU/1/02/209/005**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynastat 40 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
parekoksyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiołka zawiera 40 mg parekoksybu w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu. Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, stężenie parekoksybu w roztworze wynosi 20 mg/ml. Zatem każde 2 ml sporządzonego roztworu zawiera 40 mg parekoksybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również wodorofosforan sodu, kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

10 fiołek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania jednorazowego.  
Podanie dożylnie lub domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Rozpuszczony produkt należy zużyć jak najszybciej (w czasie nie dłuższym niż 24 godziny, jeśli roztwór przygotowany w warunkach aseptycznych) i nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem. Więcej informacji dotyczących warunków przechowywania znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/005

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dynastat 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ: 40 mg**

**TEKST ETYKIETY NA FIOŁKĘ - EU/1/02/209/005**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Dynastat 40 mg proszek do wstrzykiwań  
parekoksyb  
iv./im.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

**TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM - EU/1/02/209/006**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynastat 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
parekoksyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu. Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, stężenie parekoksybu w roztworze wynosi 20 mg/ml. Zatem każde 2 ml sporządzonego roztworu zawiera 40 mg parekoksybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również wodorofosforan sodu, kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.

2 ml ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka i 1 ampulka z rozpuszczalnikiem

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania jednorazowego.

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Rozpuszczony produkt należy zużyć jak najszybciej (w czasie nie dłuższym niż 24 godziny, jeśli roztwór przygotowano w warunkach aseptycznych) i nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem. Więcej informacji dotyczących warunków przechowywania znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/006

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dynastat 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

**TEKST NA PUDEŁKU TEKTUROWYM - EU/1/02/209/007**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynastat 40 mg proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
parekoksyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu (w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu). Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, stężenie parekoksybu w roztworze wynosi 20 mg/ml. Zatem każde 2 ml sporządzonego roztworu zawiera 40 mg parekoksybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również wodorofosforan sodu, kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.

2 ml ampulka z rozpuszczalnikiem zawiera chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

3 fiolki i 3 ampulki z rozpuszczalnikiem

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania jednorazowego.

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Rozpuszczony produkt należy zużyć jak najszybciej (w czasie nie dłuższym niż 24 godziny, jeśli roztwór przygotowano w warunkach aseptycznych) i nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego a przed rozpuszczeniem.

Więcej informacji dotyczących warunków przechowywania znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/007

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dynastat 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

**TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM - EU/1/02/209/008**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynastat 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
parekoksyb

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu (w postaci 42,36 mg soli sodowej parekoksybu). Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, stężenie parekoksybu w roztworze wynosi 20 mg/ml. Zatem każde 2 ml sporządzonego roztworu zawiera 40 mg parekoksybu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również wodorofosforan sodu, kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.

2 ml ampułki z rozpuszczalnikiem zawiera chlorek sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5 fiolek i 5 ampulek z rozpuszczalnikiem

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania jednorazowego.

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Rozpuszczony produkt należy zużyć jak najszybciej (w czasie nie dłuższym niż 24 godziny, jeśli roztwór przygotowano w warunkach aseptycznych) i nie należy przechowywać go w lodówce ani w zamrażarce.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego przed rozpuszczeniem. Więcej informacji dotyczących warunków przechowywania znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/209/008

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Dynastat 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ: 40 mg**

**TEKST ETYKIETY NA FIOŁKĘ - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 i EU/1/02/209/008**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Dynastat 40 mg proszek do wstrzykiwań  
parekoksyb  
iv./im.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH  
ETYKIETA NA AMPUŁKĘ Z ROZPUSZCZALNIKIEM: 2 ml**

**TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKĘ - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 i EU/1/02/209/008**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Rozpuszczalnik dla produktu Dynastat 40 mg.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Dynastat 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań parekoksyb

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dynastat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dynastat
3. Jak stosować lek Dynastat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dynastat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Dynastat i w jakim celu się go stosuje

Dynastat zawiera substancję czynną parekoksyb.

Dynastat stosowany jest do krótkotrwałego leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych. Dynastat należy do grupy leków zwanych inhibitorami COX-2 (skrót od *inhibitory cyklooksygenazy - 2*). W organizmie człowieka ból i obrzęk są czasami spowodowane przez substancje zwane *prostaglandynami*. Dynastat zmniejsza ilość prostaglandyn powodujących ból i obrzęk.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dynastat

##### Kiedy nie stosować leku Dynastat

- jeśli pacjent ma uczulenie na parekoksyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje ciężka reakcja alergiczna (zwłaszcza ciężkie objawy skórne) na jakiegokolwiek leki
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na leki z grupy zwanej sulfonamidami (np. niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń)
- jeśli u pacjenta występuje (obecnie) wrzód żołądka lub jelit, lub krwawienia z żołądka lub jelit
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. ibuprofenu), lub inhibitorów COX-2. Do reakcji takich zalicza się: świszczący oddech (skurecz oskrzeli), uczucie zatkanego nosa, swędzenie skóry, wysypka lub obrzęk twarzy, ust lub języka, inne reakcje alergiczne lub polipy nosa
- w ciąży powyżej szóstego miesiąca
- w trakcie karmienia piersią
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występują choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca

- jeśli u pacjenta planuje się przeprowadzenie operacji serca lub operacji tętnic (w tym jakichkolwiek zabiegów na tętnicach wieńcowych)
- jeśli u pacjenta występuje rozpoznana choroba serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych np. przebyty zawał serca, udar mózgu, lekki udar mózgu (przejściowy napad niedokrwienny – TIA) lub zablokowanie naczyń krwionośnych serca, lub mózgu oraz operacja usunięcia zwężeń w naczyniach krwionośnych, lub wytworzenia przepływu omijającego blokadę
- jeśli u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości zaburzenia krążenia krwi (choroba naczyń obwodowych)

W przypadku wystąpienia któregoś z powyższych schorzeń nie należy stosować leku Dynastat. **Należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub pielęgniarkę.**

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Nie należy stosować leku Dynastat**, jeżeli obecnie występuje wrzód żołądka lub jelit, lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

**Nie należy stosować leku Dynastat**, jeżeli występuje ciężka choroba wątroby.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem przyjmowania leku Dynastat o:

- występowaniu w przeszłości wrzodu, krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego
- przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. ibuprofenu)
- paleniu tytoniu lub spożywaniu alkoholu
- cukrzycy
- występowaniu dławicy piersiowej, zwiększonej krzepliwości krwi, zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi lub zwiększonego stężenia cholesterolu
- przyjmowaniu leków przeciwplatek
- zatrzymaniu płynów (*obrzęk*)
- chorobach nerek lub wątroby
- odwodnieniu np. w wyniku biegunki lub wymiotów (uczucie mdłości), lub niemożności przyjmowania płynów
- zakażeniu, ponieważ lek Dynastat może maskować gorączkę (która jest objawem infekcji)
- stosowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi (np. warfaryny i (lub) leków przeciwzakrzepowych podobnych do warfaryny, lub nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, np. apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu)
- stosowaniu leków nazywanych kortykosteroidami (np. prednizonu)
- stosowaniu leków z grupy leków stosowanych w leczeniu depresji nazywanych selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny (np. sertraliny)

Lek Dynastat może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, co może prowadzić do zwiększenia występowania działań niepożądanych związanych z chorobami serca. Lekarz może zalecić systematyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania leku Dynastat.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Dynastat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Dynastat a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Leki mogą czasami wpływać na działanie innych przyjmowanych leków. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku Dynastat lub innych leków, albo przepisać inny lek. Przed rozpoczęciem stosowania leku Dynastat należy koniecznie powiadomić lekarza o przyjmowaniu takich leków, jak:

- kwas acetylosalicylowy (aspiryna) lub inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych
- flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory angiotensyny II, beta adrenolityki i diuretyki – stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub chorób serca
- cyklosporyna lub takrolimus – stosowane po przeszczepach narządów
- warfaryna lub inne leki podobne do warfaryny, hamujące krzepnięcie krwi, w tym nowe leki takie jak apiksaban, dabigatran i rywaroksaban
- lit – stosowany w leczeniu depresji
- ryfampicyna – stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- leki przeciwyrtmiczne – stosowane w leczeniu nieregularnego rytmu serca
- fenytoina lub karbamazepina – stosowane w leczeniu padaczki
- metotreksat – stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub nowotworów
- diazepam – stosowany jako lek uspokajający i przeciwłękowy
- omeprazol – stosowany w leczeniu wrzodów trawiennych.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

- Należy koniecznie poinformować lekarza o **ciąży lub gdy kobieta planuje ciążę**. Stosowanie leku Dynastat nie jest zalecane w pierwszych 6. miesiącach ciąży i nie wolno przyjmować leku Dynastat jeśli pacjentka jest w 3 ostatnich miesiącach ciąży.
- Nie wolno przyjmować leku Dynastat w okresie **karmienia piersią**, ponieważ niewielka ilość leku Dynastat przenika do mleka matki.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym lek Dynastat, mogą utrudnić zajście w ciążę. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę lub ma trudności z zajściem w ciążę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia po przyjęciu leku Dynastat, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia dolegliwości.

### **Dynastat zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Dynastat**

Lek Dynastat zostanie podany przez lekarza lub pielęgniarkę. Przed podaniem iniekcji proszek zostanie rozpuszczony, a następnie roztwór zostanie wstrzyknięty dożylnie lub domięśniowo. Wstrzyknięcie można wykonać szybko i bezpośrednio do żyły lub założonego dostępu żylnego (cienkiej rurki podłączonej do żyły), lub powoli i głęboko do mięśnia. Lek Dynastat stosuje się tylko przez krótki okres i wyłącznie przeciwbólowo.

### **Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg.**

Kolejną dawkę 20 mg lub 40 mg można podać po 6 lub 12 godzinach od pierwszej dawki.

**Dawka dobową nie powinna być większa niż 80 mg.**

**Niektórym pacjentom mogą zostać przepisane mniejsze dawki:**

- Pacjenci z chorobami wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
- Pacjenci po 65. roku życia ważący mniej niż 50 kg.
- Pacjenci przyjmujący flukonazol.

**W przypadku stosowania leku Dynastat razem z silnymi lekami przeciwbólowymi (zwanymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi), takimi jak morfina, dawka leku powinna być dobrana zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej.**

**W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Dynastat mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zgłaszano po zastosowaniu zalecanego dawkowania.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Dynastat i poinformować o tym lekarza w przypadku wystąpienia:**

- wysypki lub owrzodzenia w jakimkolwiek miejscu (np. skóra, usta, oczy, twarz, wargi lub język) lub innych objawów reakcji alergicznej, takich jak wysypka na skórze, obrzęk twarzy, warg lub języka, które mogą powodować świszczący oddech, utrudniać oddychanie lub utrudniać połykanie – reakcje te występują **rzadko**
- pęcherzy na skórze lub łuszczenia się skóry – reakcje te występują **rzadko**
- objawy skórne mogą wystąpić w każdym momencie, ale najczęściej występują w pierwszym miesiącu leczenia, w przypadku waldekoksybu, leku podobnego do parekoksybu odnotowano większą częstość występowania tych objawów w porównaniu z innymi inhibitorami COX-2
- żółtaczki (skóra i białka oczu stają się żółte)
- jakichkolwiek objawów krwawienia w żołądku lub jelitach, takich jak czarne lub zabarwione krwią stolce, lub wymioty krwią

**Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób**

- nudności (uczucie mdłości)

**Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób**

- zmiany ciśnienia tętniczego krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
- bóle pleców
- obrzęki kostek, kończyn dolnych i stóp (zatrzymanie płynów)
- drętwienia – zmniejszenie wrażliwości skóry na ból i dotyk
- wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia i oddawanie gazów
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
- pobudzenie, zaburzenia snu
- zawroty głowy
- niedokrwistość – zmniejszenie liczby czerwonych krwinek po operacjach, mogące prowadzić do zmęczenia i wystąpienia duszności
- ból gardła lub trudności w oddychaniu (skrócenie oddechu)
- swędzenie skóry
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu
- suchy zębodół (zapalenie i bolesność po usunięciu zęba)
- zwiększona potliwość

- zmniejszenie stężenia potasu w badaniach krwi

**Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób**

- zawał serca
- ryzyko wystąpienia choroby naczyniowej mózgu np. udar lub przemijający napad niedokrwienny mózgu (przemijające zmniejszenie dopływu krwi do mózgu)/mikroudary lub dusznica bolesna, lub utrudnienie dopływu krwi do serca i mózgu
- zakrzepy krwi w płucach
- zwiększone ciśnienie tętnicze
- owrzodzenia przewodu pokarmowego, przewlekłe zarzucanie kwasu żołądkowego
- spowolnione bicie serca
- zmniejszenie ciśnienia krwi przy pionizacji (przyjmowanie pozycji pionowej ciała)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- łatwe siniaczenie wynikające ze zmniejszenia ilości płytek krwi
- zakażenia ran pooperacyjnych, nieprawidłowa wydzielina z ran pooperacyjnych
- przebarwienia skóry lub zasinienia
- powikłania gojenia ran po operacjach
- wysokie stężenie cukru w badaniach krwi
- ból lub inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- wysypka; lub wypukła, swędząca wysypka (pokrzywka)
- jadłowstręt (zmniejszenie apetytu)
- bóle stawów
- wysokie wartości enzymów w badaniach krwi, wskazujące na uszkodzenie lub obciążenie serca, mózgu lub tkanki mięśniowej
- suchość w ustach
- osłabienie mięśniowe
- ból ucha
- nieprawidłowe objawy osłuchowe w obrębie brzucha

**Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób**

- wysypka lub owrzodzenie jakiegokolwiek części ciała (np. skóry, jamy ustnej, oczu, twarzy, ust lub języka), lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna, obrzęki twarzy, ust i języka, świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub połykaniu (mogące prowadzić do śmierci)
- obrzęki, powstawanie pęcherzyków na skórze lub złuszczenie skóry
- ostra niewydolność nerek
- zapalenie wątroby
- zapalenie przełyku
- zapalenie trzustki (mogące powodować ból brzucha)

**Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**

- zapaść spowodowana znacznym zmniejszeniem ciśnienia krwi
- niewydolność serca
- niewydolność nerek
- przyspieszenie pracy lub nieregularne bicie serca
- duszność

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Dynastat

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku przed rozpuszczeniem.

Zaleca się podawanie leku Dynastat natychmiast po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku, choć dopuszcza się możliwość przechowywania leku, jeśli ściśle przestrzega się instrukcji podanej na końcu ulotki.

Roztwór do wstrzykiwań powinien mieć postać bezbarwnej i przezroczystej cieczy. Nie stosować leku Dynastat, jeśli w przygotowanym roztworze występują **nierozpuszczone cząsteczki** stałe lub występuje zmiana zabarwienia proszku, lub roztworu do wstrzykiwań.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Dynastat

- Substancją czynną leku jest parekoksyb (w postaci soli sodowej parekoksybu). Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu w postaci soli sodowej parekoksybu 42,36 mg. Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, roztwór zawiera 20 mg/ml parekoksybu. Po rozpuszczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lek Dynastat zawiera w przybliżeniu 0,44 mEq sodu na fiolkę.
- Pozostałe składniki to:  
Wodorofosforan disodu  
Kwas fosforowy i (lub) sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)

### Jak wygląda lek Dynastat i co zawiera opakowanie

Dynastat występuje w postaci proszku w kolorze od białego do zbliżonego do bieli. Proszek jest umieszczony w bezbarwnych fiolkach szklanych (5 ml) z korkiem, zamkniętych aluminiową uszczelką i fioletową nasadką typu flip-off do zerwania.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia  
Wytwórca: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

-----

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>



## Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

**Dawkowanie.** Zalecana dawka to 40 mg leku podawana dożylnie (iv.) lub domięśniowo (im.), a następnie co 6 – 12 godzin 20 mg lub 40 mg w zależności od potrzeb, nie więcej niż 80 mg/dobę. Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego. Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być wykonywane powoli i głęboko do mięśnia.

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem leku Dynastat powyżej trzech dni jest ograniczone.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz z czasem leczenia wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz ich dawką, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki leku przez jak najkrótszy czas.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego, które wystąpiły wkrótce po podaniu parekoksybu. W niektórych przypadkach niedociśnienie tętnicze występowało bez innych objawów anafilaksji. Lekarz powinien być przygotowany do udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

**Lek do wstrzykiwań domięśniowych (im.) lub dożylnych (iv.).** Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być wykonywane powoli i głęboko do mięśnia. Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub założonego dostępu żylnego.

### Podanie inne niż dożylnie lub domięśniowe

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

### Rozpuszczalniki

**Leku Dynastat nie wolno mieszać z innymi lekami.** Jedynymi dopuszczalnymi rozpuszczalnikami są wymienione poniżej:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji; lub
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji.

Poniższe roztwory **nie mogą** być stosowane do rozpuszczenia:

- **Nie** zaleca się używania roztworu Ringera z mleczanami lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy w roztworze Ringera z mleczanami do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to wytrącanie się parekoksybu z roztworu.
- **Nie** jest zalecane używanie jałowej wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

### Przygotowanie roztworu

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

*Fiolka 40 mg:* usunąć fioletową nasadkę typu flip-off, odsłaniając środkową część gumowego korka fiolki 40 mg parekoksybu. Nabrać 2 ml dopuszczalnego rozpuszczalnika z ampułki, używając sterylnej igły i strzykawki. Następnie wstrzyknąć rozpuszczalnik do 40 mg fiolki z proszkiem przez środkową część jej gumowego korka.

**Całkowicie rozpuścić proszek** delikatnie potrząsając. Sprawdzić przed użyciem, czy nie ma nierozpuszczonych zanieczyszczeń albo odbarwienia.

Nie należy stosować roztworu, jeżeli **obserwuje się odbarwienie, zmętnienie lub nierozpuszczone**

**zanieczyszczenia.**

**Należy nabrać całą zawartość fiolki do jednorazowego wstrzyknięcia. Jeżeli wymagana dawka leku jest mniejsza niż 40 mg, pozostałą część leku należy usunąć.**

**Zgodność z roztworami do wlewów dożylnych**

Z uwagi na fakt, że po połączeniu leku Dynastat z innymi lekami może wytrącić się osad, nie należy go mieszać z innymi lekami podczas rozpuszczania lub wykonywania wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów, u których zaistnieje konieczność użycia tego samego dostępu żylnego do podania innego leku, należy go dokładnie przepłukać roztworem o znanej zgodności przed i po podaniu leku Dynastat.

**Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem**, lek Dynastat może być podany wyłącznie dożylnie lub domięśniowo, lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

**Nie jest zalecane** wprowadzanie leku do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do wlewu dożylnego niewymienione w tym dziale, ponieważ może to spowodować wytrącanie się parekoksybu z roztworu.

**Przygotowany roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia i nie należy go przechowywać w lodówce lub zamrażarce.**

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu do 24 godzin w temperaturze 25°C. Dlatego uznaje się, że maksymalny okres ważności gotowego, rozpuszczonego produktu wynosi 24 godziny. Niemniej, ze względu na istotne mikrobiologiczne ryzyko zakażenia, gotowy sporządzony produkt należy zużyć natychmiast, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli takie wymogi nie są spełnione, roztwór nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a odpowiedzialność za decyzję co do czasu i warunków przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Dynastat 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań parekoksyb

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dynastat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dynastat
3. Jak stosować lek Dynastat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dynastat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Dynastat i w jakim celu się go stosuje

Dynastat zawiera substancję czynną parekoksyb.

Dynastat stosowany jest do krótkotrwałego leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych. Dynastat należy do grupy leków zwanych inhibitorami COX-2 (skrót od *inhibitory cyklooksygenazy - 2*). W organizmie człowieka ból i obrzęk są czasami spowodowane przez substancje zwane *prostaglandynami*. Dynastat zmniejsza ilość prostaglandyn powodujących ból i obrzęk.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dynastat

##### Kiedy nie stosować leku Dynastat

- jeśli pacjent ma uczulenie na parekoksyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje ciężka reakcja alergiczna (zwłaszcza ciężkie objawy skórne) na jakiegokolwiek leki
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna na leki z grupy zwanej sulfonamidami (np. niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń)
- jeśli u pacjenta występuje (obecnie) wrzód żołądka lub jelit, lub krwawienia z żołądka lub jelit
- jeśli u pacjenta występuje reakcja alergiczna po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. ibuprofenu), lub inhibitorów COX-2. Do reakcji takich zalicza się: świszczący oddech (skurcz oskrzeli), uczucie zatkanego nosa, swędzenie skóry, wysypka lub obrzęk twarzy, ust lub języka, inne reakcje alergiczne lub polipy nosa
- w ciąży powyżej szóstego miesiąca
- w trakcie karmienia piersią
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występują choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca

- jeśli u pacjenta planuje się przeprowadzenie operacji serca lub operacji tętnic (w tym jakichkolwiek zabiegów na tętnicach wieńcowych)
- jeśli u pacjenta występuje rozpoznana choroba serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych np. przebyty zawał serca, udar mózgu, lekki udar mózgu (przejściowy napad niedokrwienny – TIA) lub zablokowanie naczyń krwionośnych serca, lub mózgu oraz operacja usunięcia zwężeń w naczyniach krwionośnych, lub wytworzenia przepływu omijającego blokadę
- jeśli u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości zaburzenia krążenia krwi (choroba naczyń obwodowych)

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych schorzeń nie należy stosować leku Dynastat. **Należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub pielęgniarkę.**

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Nie należy stosować leku Dynastat**, jeżeli obecnie występuje wrzód żołądka lub jelit, lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

**Nie należy stosować leku Dynastat**, jeżeli występuje ciężka choroba wątroby.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce przed rozpoczęciem przyjmowania leku Dynastat o:

- występowaniu w przeszłości wrzodu, krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego.
- przyjmowaniu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np ibuprofenu)
- paleniu tytoniu lub spożywaniu alkoholu
- cukrzycy
- występowaniu dławicy piersiowej, zwiększonej krzepliwości krwi, zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi lub zwiększonego stężenia cholesterolu
- przyjmowaniu leków przeciwplatek
- zatrzymaniu płynów (*obrzęk*)
- chorobach nerek lub wątroby
- odwodnieniu np. w wyniku biegunki lub wymiotów (uczucie mdłości), lub niemożności przyjmowania płynów
- zakażeniu, ponieważ lek Dynastat może maskować gorączkę (która jest objawem infekcji)
- stosowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi (np. warfaryny i (lub) leków przeciwzakrzepowych podobnych do warfaryny, lub nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, np. apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu)
- stosowaniu leków nazywanych kortykosteroidami (np. prednizonu)
- stosowaniu leków z grupy leków stosowanych w leczeniu depresji nazywanych selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (np. sertraliny)

Lek Dynastat może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, co może prowadzić do zwiększenia występowania działań niepożądanych związanych z chorobami serca. Lekarz może zalecić systematyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego w trakcie stosowania leku Dynastat.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Dynastat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

## Dynastat a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Leki mogą czasami wpływać na działanie innych przyjmowanych leków. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku Dynastat lub innych leków, albo przepisać inny lek.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dynastat należy koniecznie powiadomić lekarza o przyjmowaniu takich leków, jak:

- kwas acetylosalicylowy (aspiryna) lub inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych
- flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory angiotensyny II, beta adrenolityki i diuretyki – stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub chorób serca
- cyklosporyna lub takrolimus – stosowane po przeszczepach narządów
- warfaryna lub inne leki podobne do warfaryny, hamujące krzepnięcie krwi, w tym nowe leki takie jak apiksaban, dabigatran i rywaroksaban
- lit – stosowany w leczeniu depresji
- ryfampicyna – stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- leki przeciwarytmiczne – stosowane w leczeniu nieregularnego rytmu serca
- fenytoina lub karbamazepina – stosowane w leczeniu padaczki
- metotreksat – stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub nowotworów
- diazepam – stosowany jako lek uspokajający i przeciwłękowy
- omeprazol – stosowany w leczeniu wrzodów trawiennych.

## Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Należy koniecznie poinformować lekarza o **ciąży lub gdy kobieta planuje ciążę**. Stosowanie leku Dynastat nie jest zalecane w pierwszych 6. miesiącach ciąży i nie wolno przyjmować leku Dynastat jeśli pacjentka jest w 3 ostatnich miesiącach ciąży.
- Nie wolno przyjmować leku Dynastat w okresie **karmienia piersią**, ponieważ niewielka ilość leku Dynastat przenika do mleka matki.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym lek Dynastat, mogą utrudnić zajście w ciążę. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjentka planuje zajście w ciążę lub ma trudności z zajściem w ciążę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

## Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia po przyjęciu leku Dynastat, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia dolegliwości.

## Dynastat zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak stosować lek Dynastat

Lek Dynastat zostanie podany przez lekarza lub pielęgniarkę. Przed podaniem iniekcji proszek zostanie rozpuszczony, a następnie roztwór zostanie wstrzyknięty dożylnie lub domięśniowo. Wstrzyknięcie można wykonać szybko i bezpośrednio do żyły lub założonego dostępu żylnego (cienkiej rurki podłączonej do żyły), lub powoli i głęboko do mięśnia. Lek Dynastat stosuje się tylko przez krótki okres i wyłącznie przeciwbólowo.

## Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg.

Kolejną dawkę 20 mg lub 40 mg można podać po 6 lub 12 godzinach od pierwszej dawki.

**Dawka dobową nie powinna być większa niż 80 mg.**

**Niektórym pacjentom mogą zostać przepisane mniejsze dawki:**

- Pacjenci z chorobami wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
- Pacjenci po 65. roku życia ważący mniej niż 50 kg.
- Pacjenci przyjmujący flukonazol.

**W przypadku stosowania leku Dynastat razem z silnymi lekami przeciwbólowymi (zwanymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi), takimi jak morfina, dawka leku powinna być dobrana zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej.**

**W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Dynastat mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zgłaszano po zastosowaniu zalecanego dawkowania.**

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast przerwać stosowanie leku Dynastat i poinformować o tym lekarza w przypadku wystąpienia:**

- wysypki lub opryszczki w jakimkolwiek miejscu (np. skóra, usta, oczy, twarz, wargi lub język) lub innych objawów reakcji alergicznej, takich jak wysypka na skórze, obrzęk twarzy, warg lub języka, które mogą powodować świszczący oddech, utrudniać oddychanie lub utrudniać połykanie – reakcje te występują **rzadko**
- pęcherzy na skórze lub łuszczenia się skóry – reakcje te występują **rzadko**
- objawy skórne mogą wystąpić w każdym momencie, ale najczęściej występują w pierwszym miesiącu leczenia, w przypadku waldekoksybu, leku podobnego do parekoksybu odnotowano większą częstość występowania tych objawów w porównaniu z innymi inhibitorami COX-2
- żółtaczki (skóra i białka oczu stają się żółte)
- jakichkolwiek objawów krwawienia w żołądku lub jelitach, takich jak czarne lub zabarwione krwią stolce, lub wymioty krwią

**Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób**

- nudności (uczucie mdłości)

**Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób**

- zmiany ciśnienia tętniczego krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)
- bóle pleców
- obrzęki kostek, kończyn dolnych i stóp (zatrzymanie płynów)
- drętwienia – zmniejszenie wrażliwości skóry na ból i dotyk
- wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia i oddawanie gazów
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
- pobudzenie, zaburzenia snu
- zawroty głowy
- niedokrwistość – zmniejszenie liczby czerwonych krwinek po operacjach, mogące prowadzić do zmęczenia i wystąpienia duszności
- ból gardła lub trudności w oddychaniu (skrócenie oddechu)
- swędzenie skóry
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu

- suchy zębodół (zapalenie i bolesność po usunięciu zęba)
- zwiększona potliwość
- zmniejszenie stężenia potasu w badaniach krwi

#### **Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób**

- zawał serca
- ryzyko wystąpienia choroby naczyniowej mózgu np. udar lub przemijający napad niedokrwienny mózgu (przemijające zmniejszenie dopływu krwi do mózgu)/mikroudary lub dusznica bolesna, lub utrudnienie dopływu krwi do serca i mózgu
- zakrzepy krwi w płucach
- zwiększone ciśnienie tętnicze
- owrzodzenia przewodu pokarmowego, przewlekłe zarzucanie kwasu żołądkowego
- spowolnione bicie serca
- zmniejszenie ciśnienia krwi przy pionizacji (przyjmowanie pozycji pionowej ciała)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- łatwe siniaczenie wynikające ze zmniejszenia ilości płytek krwi
- zakażenia ran pooperacyjnych, nieprawidłowa wydzielina z ran pooperacyjnych
- przebarwienia skóry lub zasinienia
- powikłania gojenia ran po operacjach
- wysokie stężenie cukru w badaniach krwi
- ból lub inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- wysypka; lub wypukła, swędząca wysypka (pokrzywka)
- jadłowstręt (zmniejszenie apetytu)
- bóle stawów
- wysokie wartości enzymów w badaniach krwi, wskazujące na uszkodzenie lub obciążenie serca, mózgu lub tkanki mięśniowej
- suchość w ustach
- osłabienie mięśniowe
- ból ucha
- nieprawidłowe objawy osłuchowe w obrębie brzucha

#### **Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób**

- wysypka lub owrzodzenie jakiegokolwiek części ciała (np. skóry, jamy ustnej, oczu, twarzy, ust lub języka), lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna, obrzęki twarzy, ust i języka, świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub połykaniu (mogące prowadzić do śmierci)
- obrzęki, powstawanie pęcherzyków na skórze lub złuszczenie skóry
- ostra niewydolność nerek
- zapalenie wątroby
- zapalenie przełyku
- zapalenie trzustki (mogące powodować ból brzucha)

#### **Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**

- zapaść spowodowana znacznym zmniejszeniem ciśnienia krwi
- niewydolność serca
- niewydolność nerek
- przyspieszenie pracy lub nieregularne bicie serca
- duszność

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Dynastat

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku przed rozpuszczeniem.

Zaleca się podawanie leku Dynastat natychmiast po rozpuszczeniu proszku w rozpuszczalniku, choć dopuszcza się możliwość przechowywania leku, jeśli ściśle przestrzega się instrukcji podanej na końcu ulotki. Roztwór do wstrzykiwań powinien mieć postać bezbarwnej i przezroczystej cieczy.

Nie stosować leku Dynastat, jeśli w przygotowanym roztworze występują **nierozpuszczone cząsteczki** stałe lub występuje zmiana zabarwienia proszku, lub roztworu do wstrzykiwań.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Dynastat

- Substancją czynną leku jest parekoksybu (w postaci soli sodowej parekoksybu). Każda fiolka zawiera 40 mg parekoksybu w postaci soli sodowej parekoksybu 42,36 mg. Po rozpuszczeniu w 2 ml rozpuszczalnika, roztwór zawiera 20 mg/ml parekoksybu. Po rozpuszczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lek Dynastat zawiera w przybliżeniu 0,44 mEq sodu na fiolkę.
- Pozostałe składniki to:
  - Proszek*  
Wodorofosforan disodu  
Kwas fosforowy i (lub) sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)
  - Rozpuszczalnik*  
Chlorek sodu  
Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)  
Woda do wstrzykiwań

### Jak wygląda lek Dynastat i co zawiera opakowanie

Dynastat występuje w postaci proszku w kolorze od białego do zbliżonego do bieli.

Proszek jest umieszczony w bezbarwnych fiolkach szklanych (5 ml) z korkiem, zamkniętych aluminiową uszczelką i fioletową nasadką typu flip-off do zerwania.

Rozpuszczalnik jest umieszczony w bezbarwnych fiolkach szklanych (2 ml).

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Wytwórca: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER Ελλάς Α.Ε.  
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**  
-----

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

**Dawkowanie.** Zalecana dawka to 40 mg leku podawana dożylnie (iv.) lub domięśniowo (im.), a następnie co 6 – 12 godzin 20 mg lub 40 mg w zależności od potrzeb, nie więcej niż 80 mg/dobę. Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub do założonego dostępu żylnego. Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być wykonywane powoli i głęboko do mięśnia.

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem leku Dynastat powyżej trzech dni jest ograniczone.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz z czasem leczenia wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz ich dawką, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki leku przez jak najkrótszy czas.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia tętniczego, które wystąpiły wkrótce po podaniu parekoksybu. W niektórych przypadkach niedociśnienie tętnicze występowało bez innych objawów anafilaksji. Lekarz powinien być przygotowany do udzielenia pomocy w przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

**Lek do wstrzykiwań domięśniowych (im.) lub dożylnych (iv.).** Wstrzyknięcie domięśniowe powinno być wykonywane powoli i głęboko do mięśnia. Dożylnie wstrzyknięcie w bolusie można podać szybko i bezpośrednio do żyły lub założonego dostępu żylnego.

### Podanie inne niż dożylnie lub domięśniowe

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

### Rozpuszczalniki

**Leku Dynastat nie wolno mieszać z innymi lekami.** Jedynymi dopuszczalnymi rozpuszczalnikami są wymienione poniżej:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji; lub
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji.

**Poniższe roztwory nie mogą** być stosowane do rozpuszczenia:

- **Nie** zaleca się używania roztworu Ringera z mleczanami lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy w roztworze Ringera z mleczanami do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to wytrącanie się parekoksybu z roztworu.
- **Nie** jest zalecane używanie jałowej wody do wstrzykiwań, ponieważ otrzymany roztwór nie jest izotoniczny.

### Przygotowanie roztworu

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

*Fiolka 40 mg:* usunąć fioletową nasadkę typu flip-off, odsłaniając środkową część gumowego korka fiolki 40 mg parekoksybu. Nabrać 2 ml dopuszczalnego rozpuszczalnika z ampułki, używając sterylnej igły i strzykawki. Następnie wstrzyknąć rozpuszczalnik do 40 mg fiolki z proszkiem przez środkową część jej gumowego korka.

**Całkowicie rozpuścić proszek** delikatnie potrząsając. Sprawdzić przed użyciem, czy nie ma nierozpuszczonych zanieczyszczeń albo odbarwienia.

Nie należy stosować roztworu, jeżeli **obserwuje się odbarwienie, zmętnienie lub nierozpuszczone zanieczyszczenia.**

**Należy nabrać całą zawartość fiolki do jednorazowego wstrzyknięcia. Jeżeli wymagana dawka leku jest mniejsza niż 40 mg, pozostałą część leku należy usunąć.**

**Zgodność z roztworami do wlewów dożylnych**

Z uwagi na fakt, że po połączeniu leku Dynastat z innymi lekami może wytrącić się osad, nie należy go mieszać z innymi lekami podczas rozpuszczania lub wykonywania wstrzyknięcia. W przypadku pacjentów, u których zaistnieje konieczność użycia tego samego dostępu żylnego do podania innego leku, należy go dokładnie przepłukać roztworem o znanej zgodności przed i po podaniu leku Dynastat.

**Po rozpuszczeniu proszku dozwolonym rozpuszczalnikiem**, lek Dynastat może być podany wyłącznie dożylnie lub domięśniowo, lub przez dostęp żylny, którym podawane są następujące roztwory:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań/do infuzji;
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do infuzji;
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy do wstrzykiwań/do infuzji; lub
- roztwór Ringera z mleczanami do wstrzykiwań.

**Nie jest zalecane** wprowadzanie leku do dostępu żylnego, przez który podawany jest 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w roztworze Ringera z mleczanami lub inne płyny do wlewu dożylnego niewymienione w tym dziale, ponieważ może to spowodować wytrącanie się parekoksybu z roztworu.

**Przygotowany roztwór przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia i nie należy go przechowywać w lodówce lub zamrażarce.**

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozpuszczeniu do 24 godzin w temperaturze 25°C. Dlatego uznaje się, że maksymalny okres ważności gotowego, rozpuszczonego produktu wynosi 24 godziny. Niemniej, ze względu na istotne mikrobiologiczne ryzyko zakażenia, gotowy sporządzony produkt należy zużyć natychmiast, chyba że przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli takie wymogi nie są spełnione, roztwór nie powinien być zwykle przechowywany dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C, a odpowiedzialność za decyzję co do czasu i warunków przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik.