

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Dynastat 40 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parekoxibu (ako 42,36 mg sodnej soli parekoxibu). Po rekonštitúcii je koncentrácia parekoxibu 20 mg/ml. Každé 2 ml rekonštituovaného prášku obsahuje 40 mg parekoxibu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke.

Po rekonštitúcii v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) Dynastat obsahuje približne 0,44 mmol sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu)  
Biely až sivobiely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá liečba pooperačnej bolesti u dospelých.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor cyklooxygenázy (COX-2) musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg podaná intravenózne (*i.v.*) alebo intramuskulárne (*i.m.*), následne sa podľa potreby podáva každých 6 až 12 hodín 20 mg alebo 40 mg, pričom celková dávka nesmie prekročiť 80 mg/deň.

Keďže kardiovaskulárne riziko špecifických COX-2 inhibítorov sa môže zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa používať najnižšia účinná denná dávka čo najkratšiu možnú dobu. S liečbou Dynastatom dlhšou ako 3 dni sú obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1).

#### Súbežné používanie s opioidovými analgetikami

Opioidové analgetiká sa môžu používať súbežne s parekoxibom, dávkovanie je uvedené v odstavci vyššie. Vo všetkých klinických hodnoteniach sa parekoxib podával v pevne stanovených časových intervaloch, zatiaľ čo opioidy sa podávali podľa potreby.

#### Starší ľudia

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) vo všeobecnosti nie je potrebné upravovať dávku. Avšak u starších pacientov s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg sa má liečba začať polovicou obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a znížiť maximálna denná dávka na 40 mg (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii klinické skúsenosti s podávaním lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 10$ ), preto je použitie lieku u týchto pacientov kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je vo všeobecnosti potrebné upravovať dávkovanie (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) sa má na úvod opatrne podať polovica obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a znížiť maximálna denná dávka na 40 mg.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) alebo u pacientov, ktorí môžu mať predispozíciu na retenciu tekutín, sa podávanie parekoxibu musí začať s najnižšou odporúčanou dávkou (20 mg) a renálne funkcie pacienta sa majú dôkladne monitorovať (pozri časti 4.4 a 5.2). Na základe farmakokinetiky nie je potrebné upravovať dávku u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 80 ml/min).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť parekoxibu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa parekoxib neodporúča u týchto pacientov.

### Spôsob podávania

Bolusová injekcia *i.v.* sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo zavedenej *i.v.* súpravy. Injekcia *i.m.* sa má podávať pomaly a hlboko do svalu. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Precipitácia môže nastať, keď sa Dynastat kombinuje v roztoku s inými liekmi, a preto sa Dynastat nesmie miešať s akýmkoľvek iným liekom, či už počas rekonštitúcie alebo injekčného podania. U týchto pacientov, kde sa má použiť tá istá *i.v.* súprava na aplikáciu ďalšieho lieku, sa táto súprava musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou.

Po rekonštitúcii vo vhodných rozpúšťadlách sa Dynastat môže podať **len** *i.v.* alebo *i.m.* injekciou, alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom.

Injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy privádzajúcej glukózu 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom alebo inej *i.v.* tekutiny, ktoré nie sú uvedené vyššie, sa **neodporúča**, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúce závažné alergické liekové reakcie akéhokoľvek druhu v anamnéze, zvlášť kožné reakcie, ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm, syndróm liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém alebo pacienti so známou precitlivosťou na sulfónamidy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytol bronchospazmus, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo nesteroidových antiflogistík (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2.

Tretí trimester gravidity a dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).  
Ťažká porucha funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre ≥10).

Zápalové ochorenie čriev.

Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II–IV).

Liečba pooperačnej bolesti po bypasse koronárnych artérií (CABG) (pozri časti 4.8 a 5.1).

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Dynastat bol skúmaný pri stomatologických, ortopedických, gynekologických (prevažne hysterektómii) chirurgických zákrokoch a po bypasse koronárnych artérií. Pri ostatných operáciách, napr. pri gastrointestinálnych alebo urologických chirurgických výkonoch, sú obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

Iné spôsoby podania ako *i.v.* a *i.m.* (napr. intraartikulárny, intratekálny) neboli študované a nemajú sa používať.

Vzhľadom na možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov pri vyšších dávkach parekoxibu, iných COX-2 inhibítorov a NSAID, pacienti liečení parekoxibom sa majú skontrolovať po zvýšení dávky a v prípade, že sa nedostaví účinok ani po zvýšení dávky, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti (pozri časť 4.2). K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s podávaním Dynastatu dlhšie ako tri dni (pozri časť 5.1).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z nižšie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby parekoxibom.

##### Kardiovaskulárne účinky

COX-2 inhibítory sú pri dlhodobom užívaní spájané so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a trombotických nežiaducich účinkov. Presná miera rizika spojeného s jednorazovou dávkou nebola stanovená, ani presné trvanie liečby spojenej so zvýšeným rizikom.

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení parekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri 5.1).

Musia sa podniknúť príslušné opatrenia a zvážiť ukončenie liečby parekoxibom pri klinickom dôkaze zhoršovania špecifických klinických symptómov u takýchto pacientov. Dynastat nebol študovaný u iných kardiovaskulárnych revaskularizačných výkonov ako u bypassov na koronárnych artériách (CABG - coronary artery bypass graft-). Štúdie u iných druhov chirurgických výkonov ako je CABG chirurgia zahŕňali len pacientov s klasifikáciou telesného stavu triedy I-III podľa Americkej anesteziologickej spoločnosti (ASA - American Society of Anaesthesiology-).

##### Kyselina acetylsalicylová a iné NSAID

COX-2 inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú vplyv na adhéziu a agregáciu krvných doštičiek. Preto sa antiagregačná liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1). Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom podávaní Dynastatu s warfarínom a inými perorálnymi antikoagulanciami (pozri časť 4.5). Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu parekoxibu s inými NSAID, ktoré neobsahujú kyselinu acetylsalicylovú.

Dynastat môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu (pozri časť 5.1). V ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zhoršenie infekcií mäkkých tkanív v spojitosti s používaním NSAID a v predklinických

štúdiách s Dynastatom (pozri časť 5.3). Preto sa má u pacientov po chirurgickom zákroku počas liečby Dynastatom starostlivo sledovať incízia so zreteľom na znaky infekcie.

#### Gastrointestinálne účinky

U pacientov liečených parekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu, (perforácie, vredy alebo krvácanie [PUBs]), niektoré z nich so smrteľným zakončením. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAID: u starších osôb, alebo u pacientov s predošlou anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, ako je ulcerácia alebo GI krvácanie alebo u pacientov užívajúcich súbežne kyselinu acetylsalicylovú. Skupina NSAID je tiež spojená so zvýšením GI komplikácií, keď sa podávajú súbežne s glukokortikoidmi alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu, inými protidoštičkovými liekmi, inými NSAID alebo u pacientov užívajúcich alkohol. K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa sodná soľ parekoxibu podáva súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach).

#### Kožné reakcie

V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich parekoxib hlásené závažné kožné reakcie vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (niektoré z nich fatálne). Navyiac boli v rámci dohľadu po uvedení na trh u pacientov užívajúcich valdekokxib (aktívny metabolit parekoxibu) hlásené smrteľné prípady toxickéj epidermálnej nekrolýzy, a preto ich nemožno vylúčiť ani u parekoxibu (pozri časť 4.8). Pri vystavení parekoxibu môže dôjsť k DRESS syndrómu na základe iných závažných kožných reakcií, ktoré boli hlásené pri expozícii celekokxibu a valdekokxibu. Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby.

Lekári musia urobiť potrebné opatrenia za účelom monitorovania akýchkoľvek závažných kožných reakcií v súvislosti s liečbou, napr. ďalšími konzultáciami s pacientom. Pacienti musia byť upozornení na to, aby ihneď hlásili svojmu lekárovi, ak sa u nich objaví akýkoľvek kožný nález.

Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba parekoxibom ukončiť. Je známe, že závažné kožné reakcie sa vyskytujú u NSAID vrátane COX-2 selektívnych inhibítorov ako aj u iných liekov. Zdá sa však, že hlásený výskyt vážnych kožných príhod je väčší u valdekokxibu (aktívneho metabolitu parekoxibu) v porovnaní s ostatnými COX-2 selektívnymi inhibítormi. U pacientov, ktorí mali v minulosti alergiu na sulfonamidy, môže byť riziko kožných reakcií vyššie (pozri časť 4.3). Pacienti bez anamnézy alergie na sulfonamidy môžu byť tiež v riziku závažných kožných reakcií.

#### Hypersenzitivita

Po uvedení valdekokxibu a parekoxibu na trh boli hlásené hypersenzitívne reakcie (anafylaxia a angioedém) (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytli reakcie podobné alergii na sulfonamidy (pozri časť 4.3). Pri prvom príznaku precitlivenosti sa má parekoxib vysadiť.

Po uvedení parekoxibu na trh boli hlásené prípady závažnej hypotenzie krátko po podaní parekoxibu. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli bez ďalších znakov anafylaxie. Lekár má byť pripravený na liečbu závažnej hypotenzie.

#### Retencia tekutín, edém, renálne funkcie

Tak ako u iných liekov inhibujúcich syntézu prostaglandínov, zadržiavanie tekutín a opuchy sa pozorovali u niektorých pacientov liečených parekoxibom. Preto sa má parekoxib podávať s opatrnosťou u pacientov s oslabenou funkciou srdca, s prítomnými edémami alebo inými stavmi, ktoré predisponujú k zadržiavaniu tekutín alebo sa zhoršujú zadržiavaním tekutín, vrátane pacientov liečených diuretikami, alebo u ktorých je inak zvýšené riziko hypovolémie. Ak existuje klinický dôkaz zhoršenia zdravotného stavu takýchto pacientov, majú sa urobiť príslušné opatrenia vrátane ukončenia liečby parekoxibom.

V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh bolo u pacientov užívajúcich parekoxib hlásené akútne renálne zlyhanie (pozri časť 4.8). Keďže inhibícia syntézy prostaglandínov môže spôsobiť zhoršenie renálnej funkcie a retenciu tekutín, má sa pri podávaní Dynastatu pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2) alebo s hypertenziou alebo pacientom s oslabenou srdcovou alebo pečevnou funkciou alebo inými stavmi predisponujúcimi k retencii tekutín postupovať s opatrnosťou.

Opatrne sa má postupovať, keď sa začína liečba Dynastatom u dehydratovaných pacientov. V tomto prípade sa odporúča pacientov najprv dostatočne rehydratovať a potom začať liečbu Dynastatom.

#### Hypertenzia

Tak ako všetky NSAID, parekoxib môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie, z ktorých každá môže prispieť k zvýšenému výskytu kardiovaskulárnych príhod. Parekoxib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou. Tesne na začiatku liečby parekoxibom, ako aj počas trvania liečby, sa musí sledovať krvný tlak. Ak krvný tlak významne stúpa, musí sa zvážiť alternatívna liečba.

#### Porucha funkcie pečene

Dynastat sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) (pozri časť 4.2).

#### Používanie s perorálnymi antikoagulanciami

Súbežné používanie NSAID s perorálnymi antikoagulanciami zvyšuje riziko krvácania. Medzi perorálne antikoagulanciá patrí warfarín/antikoagulanciá kumarínového typu a nové perorálne antikoagulanciá (napr. apixaban, dabigatran a rivaroxaban) (pozri časť 4.5).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

Antikoagulačná terapia sa musí monitorovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby Dynastatom u pacientov, ktorí užívajú warfarín alebo iné antikoagulanciá, nakoľko u týchto pacientov je zvýšené riziko krvácania. Preto je potrebné pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanciá starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR, obzvlášť počas prvých dní, keď sa liečba parekoxibom začne alebo sa zmení dávka parekoxibu (pozri časť 4.4).

Dynastat nemal účinok na kyselinou acetylsalicylovou sprostredkovaný inhibičný účinok agregácie krvných doštičiek alebo času krvácania. Klinické štúdie naznačujú, že Dynastat sa môže podávať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej ( $\leq 325$  mg). V predložených štúdiách, tak ako pri iných NSAID, sa vyššie riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií ukázalo pri súbežnom podávaní parekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s podávaním samotného parekoxibu (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie parekoxibu a heparínu nemá vplyv na farmakodynamiku heparínu (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas) v porovnaní so samotným heparínom.

Inhibícia prostaglandínov vyvolaná NSAID vrátane COX-2 inhibítorov môže znižovať účinok inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), angiotenzín-II antagonistov, beta-blokátorov a diuretík. Táto interakcia sa musí vziať do úvahy u pacientov, ktorí dostávajú parekoxib súbežne s ACE inhibítormi, angiotenzín-II antagonistami, beta-blokátormi a diuretikami.

U pacientov, ktorí sú starší, dehydrovaní (vrátane tých, ktorí sú na liečbe diuretikami), alebo s kompromitovanou funkciou obličiek, súbežné podávanie NSAIDs, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov, s ACE inhibítormi alebo angiotenzín-II antagonistami, môže vyústiť do ďalšieho

zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov sa má preto postupovať opatrne. Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní a potreba monitorovania renálnych funkcií sa musí stanoviť na začiatku súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolímu môže viesť k zvýšeniu nefrotoxického účinku cyklosporínu a takrolímu v dôsledku účinkov NSAID na renálne prostaglandíny. Pri súbežnom podávaní parekoxibu a niektorého z týchto liekov sa musí monitorovať renálna funkcia.

Dynastat sa môže podávať súbežne s opioidovými analgetikami. V klinických štúdiách bola denná požiadavka podávania opioidov podľa potreby (PRN) signifikantne znížená, keď sa podávali súbežne s parekoxibom.

#### Účinky iných liekov na farmakokinetiku parekoxibu (alebo jeho aktívneho metabolitu valdekokoxibu)

Parekoxib sa rýchlo hydrolyzuje na aktívny metabolit valdekokoxib. Štúdie dokázali, že metabolizmus valdekokoxibu u ľudí je sprostredkovaný prevažne izoenzýmami CYP3A4 a 2C9.

Plazmatické hodnoty (AUC a  $C_{max}$ ) valdekokoxibu sa zvýšili (o 62 % a 19 %), ak sa súbežne podával flukonazol (prevažne CYP2C9 inhibítor), čo znamená, že dávka parekoxibu sa musí znížiť u tých pacientov, ktorí užívajú flukonazol.

Plazmatické hodnoty (AUC a  $C_{max}$ ) valdekokoxibu sa zvýšili (o 38 % a 24 %), ak sa súbežne podával ketokonazol (CYP3A4 inhibítor), avšak úprava dávkovania nemusí byť vo všeobecnosti potrebná u pacientov, ktorí užívajú ketokonazol.

Účinok indukcie enzýmov sa neštudoval. Metabolizmus valdekokoxibu sa môže zvýšiť, ak sa podáva súbežne s induktormi enzýmov, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín alebo dexametazón.

#### Účinok parekoxibu (alebo jeho aktívneho metabolitu valdekokoxibu) na farmakokinetiku iných liekov

Liečba valdekokoxibom (40 mg dvakrát denne počas 7 dní) spôsobila 3-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií dextrometorfánu (CYP2D6 substrát). Preto sa musí opatrne postupovať pri súbežnom podávaní Dynastatu a liekov, ktoré sa prevažne metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 a majú úzku terapeutickú šírku (napr. flekainid, propafenón, metoprolol).

Plazmatická hladina omeprazolu (CYP2C19 substrát) 40 mg raz denne sa zvýšila o 46 % pri podávaní valdekokoxibu v dávke 40 mg dvakrát denne počas 7 dní, zatiaľ čo plazmatická hladina valdekokoxibu ostala nezmenená. Tieto výsledky naznačujú, že hoci sa valdekokoxib nemetabolizuje prostredníctvom CYP2C19, môže byť inhibítorom tohto izoenzýmu. Preto pri podávaní Dynastatu s liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi CYP2C19 (napr. fenytoín, diazepam alebo imipramín) sa má postupovať opatrne.

V dvoch farmakokinetických interakčných štúdiách u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podávala stabilná týždenná dávka metotrexátu (5 – 20 mg týždenne ako jednorázová perorálna alebo intramuskulárna dávka), mal perorálne podávaný valdekokoxib (10 mg dvakrát denne alebo 40 mg dvakrát denne) minimálny alebo žiadny účinok na rovnovážne plazmatické koncentrácie metotrexátu. Napriek tomu sa pri súbežnom podávaní metotrexátu s NSAID odporúča postupovať opatrne, pretože podávanie NSAID môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií metotrexátu. Pri súbežnej liečbe parekoxibom a metotrexátom sa má zväziť adekvátne monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Pri súbežnom podávaní valdekokoxibu a lítia sa významne znížil klírens sérového lítia (25 %) a renálny klírens (30 %) s 34 %-ným zvýšením sérovej hladiny v porovnaní so samotným lítiom. U pacientov užívajúcich lítium sa na začiatku alebo pri zmene liečby parekoxibom musia starostlivo monitorovať sérové koncentrácie lítia.

Súbežné podávanie valdekoxibu s glibenklamidom (CYP3A4 substrát) neovplyvňuje farmakokinetiku (hladinu), ani farmakodynamiku (hladiny glukózy a inzulínu v krvi) glibenklamidu.

#### Injekčné anestetiká

Súbežné podanie parekoxibu v dávke 40 mg *i.v.* s propofolom (CYP2C9 substrát) alebo midazolamom (CYP3A4 substrát) neovplyvňuje farmakokinetiku (metabolizmus a hladinu), ani farmakodynamiku (EEG účinky, psychomotorické testy a preberanie sa z narkózy) propofolu *i.v.* ani midazolamu *i.v.* Okrem toho súbežné podanie valdekoxibu nemalo klinicky významný účinok na hepatálny alebo intestinálny CYP3A4 sprostredkovaný metabolizmus perorálne podaného midazolamu. Podanie parekoxibu v dávke 40 mg *i.v.* nemalo významný účinok na farmakokinetiku fentanyl *i.v.*, ani alfentanilu *i.v.* (CYP3A4 substráty).

#### Inhalačné anestetiká

Formálne interakčné štúdie neboli uskutočnené. V chirurgických štúdiách, v ktorých sa podával parekoxib predoperačne, sa nedokázali žiadne farmakodynamické interakcie u pacientov, ktorí dostávali parekoxib a inhalačné anestetiká oxid dusný a izofluran (pozri časť 5.1).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Je podozrenie, že parekoxib môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď sa podáva v poslednom trimestri gravidity, lebo ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú prostaglandín, môže dôjsť k predčasnému uzáveru ductus arteriosus alebo k inercii maternice (pozri časti 4.3, 5.1 a 5.3).

NSAID užívané počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity môžu spôsobiť renálnu dysfunkciu plodu, ktorá môže vyústiť do redukcie objemu plodovej vody alebo v závažných prípadoch až do oligohydramniónu. Toto sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je to po ukončení liečby reverzibilné. Objem plodovej vody musí byť u gravidných žien užívajúcich NSAID prísne sledovaný.

Dynastat je kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití parekoxibu u gravidných žien alebo počas pôrodu. Inhibícia syntézy prostaglandínov však môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu v skorom štádiu gravidity po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov. U zvierat malo podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vrátane parekoxibu za následok zvýšenú pre- a post-implantačnú stratu a embryofetálnu letalitu (pozri časti 5.1 a 5.3). Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa má Dynastat podávať iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Dojčenie

Podanie jednej dávky parekoxibu dojčiacim ženám po cisárskom reze malo za následok prenos relatívne malého množstva parekoxibu a jeho aktívneho metabolitu valdekoxibu do ľudského mlieka, čo malo za následok relatívne nízku dávku pre dieťa (približne 1 % materskej dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti). Dynastat sa preto nesmie podávať dojčiacim ženám (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Použitie Dynastatu, podobne ako iných liekov, o ktorých je známe, že inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, sa neodporúča u žien, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časti 4.3, 5.1 a 5.3).

Na základe mechanizmu účinku môže používanie NSAID oddialiť alebo zabrániť ruptúre ovariálnych folikulov, čo je u niektorých žien spájané s reverzibilnou infertilitou. U žien, ktoré majú problémy s počatím alebo ktoré sú vyšetrované na infertilitu, sa má zvážiť prerušenie podávania NSAID vrátane Dynastatu.



#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, ktorí pociťujú závraty, vertigo alebo ospalosť po podaní Dynastatu sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou Dynastatu je nauzea. Najzávažnejšie reakcie sa vyskytujú menej často až zriedkavo a zahŕňajú kardiovaskulárne príhody, ako je infarkt myokardu a závažná hypotenzia, ako aj hypersenzitívne udalosti, ako je anafylaxia, angioedém a závažné kožné reakcie. Po bypasse koronárnych artérií sú pacienti liečení Dynastatom vystavení vyššiemu riziku nežiaducich reakcií, ako sú: kardiovaskulárne/tromboembolické príhody (vrátane infarktu myokardu, náhlej cievnej mozgovej príhody/transzitórneho ischemického ataku (TIA), pľúcnej embólie a hlbokkej venózne trombozy; pozri časti 4.3 a 5.1), hlboké chirurgické infekcie a komplikácie s hojením sternálnej rany.

##### Nežiaduce reakcie zostavené do tabuľky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali parekoxib (N = 5 402) v 28 placebom kontrolovaných klinických skúsenostiach. Hlásenia zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v kategórii “frekvencia neznáma”, pretože príslušné frekvencie sa nedajú odhadnúť z dostupných údajov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané za použitia terminológie MedDRA v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Frekvencia nežiaducich reakcií</b>				
<i>Veľmi časté</i> (≥ 1/10)	<i>Časté</i> (≥ 1/100 až < 1/10)	<i>Menej časté</i> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<i>Zriedkavé</i> (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	<i>Neznáme</i>
<u>Infekcie a nákazy</u>				
	faryngitída, alveolárna osteitída (suché lôžko)	abnormálny serózný výtok z drenovanej sternálnej rany, infekcia rán		
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>				
	pooperačná anémia	trombocytopenia		
<u>Poruchy imunitného systému</u>				
			anafylaktická reakcia	
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>				
	hypokaliémia	hyperglykémia, anorexia		
<u>Psychické poruchy</u>				
	agitácia, insomnie			
<u>Poruchy nervového systému</u>				
	hypoestézia, závrat	cerebrovaskulárna porucha		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>				
		bolesť ucha		
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>				
		infarkt myokardu, bradykardia		obehový kolaps, kongestívne srdcové zlyhanie, tachykardia
<u>Poruchy ciev</u>				
	hypertenzia,	hypertenzia		

<b>Frekvencia nežiaducich reakcií</b>				
<i>Veľmi časté</i> (≥ 1/10)	<i>Časté</i> (≥ 1/100 až < 1/10)	<i>Menej časté</i> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<i>Zriedkavé</i> (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	<i>Neznáme</i>
	hypotenzia	(zhoršenie), ortostatická hypotenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	respiračná insuficiencia	embólia pľúc		dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
nauzea	bolesť brucha, vracanie, zápcha, dyspepsia, flatulencia	gastroduodenálna ulcerácia, gastroezofágová refluxná choroba, sucho v ústach, abnormálne gastrointestinálne zvuky	pankreatitída, ezofagitída, edém úst (periorálny opuch)	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
	pruritus, hyperhidróza	ekchymóza, vyrážka, urtikária		Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	bolesť chrbta	artralgia		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
	oligúria		akútne renálne zlyhanie	renálne zlyhanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
	periférny edém	asténia, bolesť v mieste vpichu injekcie, reakcia v mieste vpichu injekcie		hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie a angioedému
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				
	zvýšený kreatinín v krvi	zvýšená hladina CPK v krvi, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšená koncentrácia dusíka vo forme močoviny v krvi		
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>				
		postprocedurálna komplikácia (kožná)		

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Po uvedení lieku na trh bola v súvislosti s užívaním valdekoxibu hlásená toxická epidermálna nekrolýza, a nemožno ju vylúčiť ani pri parekoxibe (pozri časť 4.4). Okrem toho boli v súvislosti s užívaním NSAID hlásené zriedkavé závažné nežiaduce reakcie a nemožno ich vylúčiť ani v prípade Dynastatu: bronchospazmus a hepatitída.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Hlásenia týkajúce sa predávkovania parekoxibom boli spájané s nežiaducimi reakciami, ktoré boli tiež opísané pri odporúčaných dávkach parekoxibu.

V prípade akútneho predávkovania sa musí u pacientov zahájiť symptomatická a podporná liečba. Neexistujú žiadne špecifické antidotá. Parekoxib je prekursorom valdekokxibu. Valdekokxib sa nedá odstrániť hemodialýzou. Diuréza alebo alkalizácia moču nemusia byť účinné v dôsledku pevnej väzby valdekokxibu na proteíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistiká a antireumatiká, koxiby, ATC kód: M01AH04

Parekoxib je prekursor valdekokxibu. Valdekokxib je selektívny inhibítor COX-2 v rozsahu klinickej dávky. Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 je zahrnutá aj do ovulácie, implantácie a uzatvorenia ductus arteriosus, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti, kognitívne funkcie). Môže mať aj istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými COX-1 inhibujúcimi NSAID a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 selektívne inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endotelialného) prostacyklínu bez ovplyvnenia trombocytarneho tromboxanu. Klinický význam týchto pozorovaní sa nestanovil.

Parekoxib sa používa pri mnohých veľkých a malých chirurgických zákrokoch. Účinnosť Dynastatu bola stanovená v štúdiách pooperačnej bolesti po dentálnych, gynekologických (hysterektómia), ortopedických zákrokoch (náhrada kolenného a bedrového kĺbu) a po bypasse koronárnych artérií. Prvý vnímateľný analgetický účinok sa dostavil po 7 – 13 minútach s klinicky významnou analgéziou po 23 – 29 minútach a maximálny účinok sa dosiahol do 2 hodín po *i.v.* alebo *i.m.* podaní jednorazovej dávky 40 mg Dynastatu. Rozsah analgetického účinku po dávke 40 mg bol porovnateľný s dávkou ketorolaku 60 mg *i.m.* alebo ketorolaku 30 mg *i.v.*. Po jednorazovej dávke bolo trvanie analgézie závislé od dávky a modelu klinickej bolesti a pohybovalo sa v rozmedzí od 6 do viac ako 12 hodín.

### Používanie parekoxibu trvajúce dlhšie ako 3 dni

Väčšina skúšaní bola navrhnutá tak, aby sa parekoxib podával najviac 3 dni. Údaje z 3 randomizovaných placebo kontrolovaných skúšaní, v ktorých protokoly umožňovali liečbu parekoxibom trvajúcu > 3 dni, sa spojili a analyzovali sa. V analýze spojených údajov od 676 pacientov 318 dostávalo placebo a 358 dostávalo parekoxib. Z tých pacientov, ktorí boli liečení parekoxibom, 317 pacientov dostávalo parekoxib až 4 dni, 32 pacientov až 5 dní, zatiaľ čo len 8 pacientov bolo liečených až 6 dní a 1 pacient 7 alebo viac dní. Z tých pacientov, ktorí boli liečení placebo, 270 pacientov dostávalo placebo až 4 dni, 43 pacientov až 5 dní, zatiaľ čo len 3 pacienti boli liečení až 6 dní a 2 pacienti 7 alebo viac dní. Obe skupiny mali podobné demografie. Liečba priemerne (SD) trvala 4,1 (0,4) dní pre parekoxib a 4,2 (0,5) dní pre placebo, s rozsahom 4 až 7 dní

pre parekoxib a 4 až 9 dní pre placebo. Výskyt nežiaducich udalostí u pacientov, ktorí dostávali parekoxib 4 až 7 dní (medián trvania 4 dni) bol po 3. dni liečby nízky a podobný placebo.

#### Opioidy šetriaci účinok

V placebom kontrolovanej štúdií po ortopedickom a chirurgickom zákroku (n = 1050) dostávali pacienti Dynastat v úvodnej parenterálnej dávke 40 mg *i.v.* nasledovanej 20 mg dvakrát denne minimálne počas 72 hodín popri štandardnej starostlivosti vrátane kontrolovanej suplementácie opioidmi. Použitie opioidov sa počas liečby Dynastatom znížilo na 2. a 3 deň o 7,2 mg a 2,8 mg (37 %, resp. 28 %). Toto zníženie použitia opioidov bolo sprevádzané signifikantným znížením pacientmi hlásených ťažkostí súvisiacich s užívaním opioidov. Bola preukázaná dodatočná úľava od bolesti v porovnaní s podávaním opioidov samotných. Ďalšie štúdie v iných chirurgicky zameraných odboroch potvrdili podobné pozorovania. Neexistujú údaje poukazujúce na menší celkový výskyt nežiaducich udalostí spojených s používaním parekoxibu v porovnaní s placebom, keď sa používajú spolu s opioidmi.

#### Gastrointestinálne štúdie

V krátkodobých štúdiách (7 dní) bol výskyt endoskopicky pozorovaného gastroduodenálneho vredu alebo erózií u zdravých mladých a starších ( $\geq 65$  rokov) jedincov pri podávaní Dynastatu (5 – 21 %) vyšší ako pri podávaní placebo (5 – 12 %), ale bol štatisticky signifikantne nižší ako výskyt pozorovaný pri NSAID (66 – 90 %).

#### CABG pooperačné štúdie bezpečnosti

Okrem bežného hlásenia nežiaducich účinkov, preddefinované kategórie udalostí, posudzované nezávislou komisiou expertov, boli skúšané v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách bezpečnosti, v ktorých pacienti dostávali parekoxib najmenej 3 dni s následným prechodom na perorálny valdekokib v celkovom trvaní 10 – 14 dní. Všetci pacienti dostávali štandardnú analgéziu počas liečby.

Pacienti dostávali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej pred randomizáciou a počas celého trvania dvoch štúdií zameraných na chirurgiu CABG.

Prvá štúdia CABG chirurgie hodnotila pacientov liečených *i.v.* parekoxibom 40 mg dvakrát denne minimálne počas 3 dní a následne valdekokibom 40 mg dvakrát denne (v skupine parekoxib/valdekokib) (n = 311) alebo placebo/placebom (n = 151) počas 14-dňovej dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdie. Bolo hodnotených deväť preddefinovaných kategórií nežiaducich účinkov (kardiovaskulárne tromboembolické príhody, perikarditída, novovzniknuté alebo zhoršené kongestívne srdcové zlyhanie, zlyhanie obličiek/dysfunkcia, vredové komplikácie horného GIT-u, veľké krvácanie mimo GIT-u, infekcie, neinfekčné pľúcne komplikácie a smrť). Bol zistený signifikantne ( $p < 0,05$ ) väčší výskyt kardiovaskulárnych/tromboembolických príhod (infarkt myokardu, ischémia, mozgovocievna príhoda, hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia) v skupine liečenej parekoxibom/valdekokibom v porovnaní so skupinou liečenou placebo/placebom počas *i.v.* podávania (2,2 % a 0,0 %) a počas celého obdobia štúdie (4,8 % a 1,3 %). Komplikácie chirurgickej rany (zahrňujúce hlavne sternálnu ranu) boli pozorované vo zvýšenej miere pri liečbe parekoxibom/valdekokibom.

V druhej štúdií CABG chirurgie boli hodnotené štyri preddefinované kategórie udalostí (kardiovaskulárne/tromboembolické; obličková dysfunkcia/obličkové zlyhanie; vred/krvácanie horného GIT-u; komplikácia chirurgickej rany). Pacienti boli randomizovaní do 24 hodín po CABG chirurgii do skupín: úvodná dávka parekoxibu 40 mg *i.v.*, potom 20 mg *i.v.* každých 12 h minimálne 3 dni s následným podávaním valdekokibu *p.o.* (20 mg každých 12 h) (n = 544) počas ostávajúcich 10 dní liečebného obdobia; placebo *i.v.* s následným podávaním valdekokibu *p.o.* (n = 544); alebo placebo *i.v.* s následným podávaním placebo *p.o.* (n = 548). Signifikantne ( $p = 0,033$ ) väčší výskyt udalostí v kategórii kardiovaskulárne/tromboembolické príhody bol zaznamenaný v skupine liečenej parekoxibom/valdekokibom (2,0 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebo/placebom (0,5 %). Liečba placebo/valdekokibom bola tiež spojená s vyšším výskytom kardiovaskulárnych (CV) tromboembolických príhod voči placebo, ale tento rozdiel nedosahoval štatistickú významnosť. Tri zo šiestich kardiovaskulárnych tromboembolických príhod v skupine liečenej placebo/valdekokibom sa objavili počas obdobia liečby placebo; títo pacienti nedostali valdekokib. Preddefinované príhody,

ktoré mali najvyšší výskyt vo všetkých troch liečených skupinách zahŕňali kategóriu komplikácie chirurgickej rany vrátane hlbokých chirurgických infekcií a príhody spojené s hojením sternálnej rany.

Neboli zistené významné rozdiely medzi aktívnou liečbou a placebom pre žiadne z iných preddefinovaných kategórií udalostí (dysfunkcia/zlyhanie obličiek, vredové komplikácie horného GIT-u alebo chirurgické komplikácie rán).

#### Všeobecná chirurgia

V rozsiahlej štúdií (n = 1 050) v rámci veľkej ortopedickej/všeobecnej chirurgie, pacienti dostávali úvodnú dávku parekoxibu 40 mg *i.v.*, potom 20 mg *i.v.* každých 12 h minimálne 3 dni s následným podávaním valdekokoxibu *p.o.* (20 mg každých 12 h) (n = 525) počas ostávajúcich 10 dní liečebného obdobia; alebo placebo *i.v.* s následným podávaním placebo *p.o.* (n = 525). Neboli žiadne významné rozdiely v celkovom bezpečnostnom profile, vrátane štyroch preddefinovaných kategórií udalostí opísaných vyššie v druhej CABG štúdií, pri liečbe parekoxibom/valdekokoxibom v porovnaní s placebom u týchto pooperačných pacientov.

#### Štúdie zamerané na krvné doštičky

V sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami u zdravých mladých a starších jedincov sa podával Dynastat 20 mg alebo 40 mg dvakrát denne, čo nemalo žiadny účinok na agregáciu krvných doštičiek alebo krvácanie v porovnaní s placebom. U mladých jedincov, ktorí dostávali Dynastat 40 mg dvakrát denne, sa nedokázal klinicky významný účinok na kyselinou acetylsalicylovou sprostredkovanú inhibíciu funkcie krvných doštičiek (pozri časť 4.5).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po *i.m.* alebo *i.v.* injekcii sa parekoxib rýchlo konvertuje na valdekokoxib, farmakologicky účinnú látku, enzymatickou hydrolyzou v pečeni.

#### Absorpcia

Hladiny valdekokoxibu po podaní jednorazových dávok Dynastatu, merané ako plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) a ako maximálna koncentrácia  $C_{max}$ , sú približne lineárne v rozmedzí klinických dávok. AUC a  $C_{max}$  po podaní dvoch dávok denne sú lineárne do dávky 50 mg *i.v.* a 20 mg *i.m.* Rovnovážne plazmatické koncentrácie valdekokoxibu sa dosahujú do 4 dní pri dávkovaní dvakrát za deň.

Po podaní jednorazových dávok parekoxibu 20 mg *i.v.* a *i.m.*, sa hodnota  $C_{max}$  valdekokoxibu dosiahla približne po 30 minútach a približne po 1 hodine. AUC a  $C_{max}$  valdekokoxibu boli podobné po *i.v.* a *i.m.* podaní. V prípade parekoxibu bol pri podaní *i.v.* alebo *i.m.* podobný parameter AUC. Priemerná hodnota  $C_{max}$  parekoxibu po *i.m.* dávke bola nižšia v porovnaní s bolusovým *i.v.* podaním, čo sa pripisuje pomalšej extravaskulárnej absorpcii po *i.m.* podaní. Takéto zníženie nemá až taký klinický význam, keďže hodnoty  $C_{max}$  valdekokoxibu sú porovnateľné po *i.m.* a *i.v.* podaní parekoxibu.

#### Distribúcia

Distribučný objem valdekokoxibu po *i.v.* podaní je približne 55 litrov. Väzba na plazmatické proteíny je približne 98 % v koncentračnom rozsahu pri najvyššej odporúčanej dávke 80 mg/deň. Valdekokoxib, nie však parekoxib, sa značne rozdeľuje do erytrocytov.

#### Biotransformácia

Parekoxib sa rýchlo a takmer úplne konvertuje na valdekokoxib a kyselinu propionovú *in vivo* s plazmatickým polčasom približne 22 minút. Eliminácia valdekokoxibu prebieha extenzívnym hepatálnym metabolizmom rôznymi dráhami vrátane izoenzýmov cytochrómu P 450 (CYP)3A4 a CYP2C9 a glukuronidácie (asi 20 %) sulfonamidovej časti. Hydroxylovaný metabolit valdekokoxibu (cestou CYP) sa zistil v ľudskej plazme ako aktívny COX-2 inhibítor. Predstavuje približne 10 % koncentrácie valdekokoxibu; vzhľadom na nízku koncentráciu tohto metabolitu sa nepredpokladá, že by prispieval ku klinicky významnému účinku po podaní terapeutických dávok parekoxibu.

### Eliminácia

Valdekokib sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a menej ako 5 % nezmeneného valdekokibu sa späťne vychytáva z moču. Nezmenený parekokib sa nezistil v moči a len stopové množstvá sa zistili v stolici. Asi 70 % dávky sa vylučuje močom ako inaktívne metabolity. Plazmatický klírens ( $CL_p$ ) valdekokibu je asi 6 l/h. Po *i.v.* alebo *i.m.* dávke parekokibu je eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) valdekokibu asi 8 hodín.

### Starší ľudia

Dynastat sa podával 335 starším pacientom (vo veku 65 – 96 rokov) vo farmakokinetických a terapeutických štúdiách. U zdravých starších jedincov bol zdanlivý perorálny klírens valdekokibu znížený, čím sa dosiahli približne o 40 % vyššie plazmatické hladiny valdekokibu v porovnaní so zdravými mladými jedincami. V prepočte na telesnú hmotnosť boli rovnovážne plazmatické koncentrácie valdekokibu o 16 % vyššie u starších žien v porovnaní so staršími mužmi (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek, ktorým sa podávala dávka Dynastatu 20 mg *i.v.*, sa parekokib rýchlo eliminoval z plazmy. Keďže sa valdekokib len minimálne eliminuje renálnou cestou, nezistili sa žiadne zmeny klírnsu valdekokibu ani u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ani u pacientov na dialýze (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie pečene

Stredne ťažká porucha funkcie pečene nespôsobila zníženie rýchlosti alebo predĺženie konverzie parekokibu na valdekokib. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) sa liečba musí začať s polovičnou dávkou obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a maximálna denná dávka sa musí znížiť na 40 mg, keďže hladiny valdekokibu boli u týchto pacientov viac ako dvojnásobné (130 %). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa štúdií nezúčastnili, preto sa používanie valdekokibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.3).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo toxicity po opakovanom podaní 2-násobných dávok oproti maximálnym humánnym dávkam parekokibu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Avšak v štúdiách toxicity po opakovanom podaní u psov a potkanov boli systémové hladiny valdekokibu (aktívny metabolit parekokibu) približne 0,8-násobkom systémových hodnôt u starších ľudských jedincov pri maximálnej odporúčanej terapeutickej dávke 80 mg denne. Vyššie dávky boli sprevádzané zhoršením a predĺžením hojenia kožných infekcií, účinok pravdepodobne súvisel s inhibíciou COX-2.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa výskyt postimplantačných strát, resorpcií a retardácie telesnej hmotnosti plodu objavil pri dávkach nevykazujúcich toxicitu pre matku v štúdiách na králikoch. Nezistili sa žiadne účinky parekokibu na fertilitu samcov alebo samičiek potkanov.

Účinky parekokibu sa nehodnotili v neskorej fáze gravidity alebo počas pre- a postnatálneho obdobia. Pri intravenóznom podávaní jednorazovej dávky parekokibu dojčiacim potkanom sa zistilo, že koncentrácie parekokibu, valdekokibu a aktívneho metabolitu valdekokibu sú v mlieku podobné ako koncentrácie v plazme matky.

Karcinogénny potenciál parekokibu sa nehodnotil.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogénfosforečnan disodný  
kyselina fosforečná a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Dynastat a opioidy sa nesmú podávať spolu v tej istej striekačke.

Použitie Ringerovho injekčného roztoku s laktátom alebo glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom na rekonštitúciu spôsobuje precipitáciu parekoxibu z roztoku, a preto sa takéto rozpúšťadlá **neodporúčajú**.

Použitie vody na injekciu sa **neodporúča**, nakoľko výsledný roztok nie je izotonický.

Dynastat sa nemá injekčne aplikovať do zavedenej *i.v.* súpravy s akýmkoľvek iným liekom. *I.v.* súprava sa musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou (pozri časť 6.6).

Injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy s glukózou 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom roztoku s laktátom na injekciu alebo iných *i.v.* tekutín, ktoré nie sú uvedené v časti 6.6 sa neodporúča, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti nerekonštituovaného lieku je 3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku, ktorý sa nemá uchovávať v chladničke ani v mrazničke, bola stanovená až na 24 hodín pri 25 °C. Preto sa má 24 hodín považovať za maximálny čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku. Z dôvodu dôležitosti rizika mikrobiálnej infekcie injekčných liekov sa má však rekonštituovaný roztok použiť okamžite po rekonštitúcii, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Pri nedodržaní týchto požiadaviek je čas skladovania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 12 hodín pri 25 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rekonštitúciou.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky (5 ml) z bezfarebného skla typu I s butylovou gumovou zátkou, utesnené purpurovým polypropylénovým vyklápacím viečkom na hliníkovej obruči.

Dynastat je dostupný v baleniach obsahujúcich 10 injekčných liekoviek.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dynastat sa musí pred použitím rekonštituovať. Dynastat je bez konzervačných látok. Pri jeho príprave je potrebné dodržiavať aseptický postup.

### Rozpúšťadlá na rekonštitúciu

Vhodné rozpúšťadlá na rekonštitúciu Dynastatu sú:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %)

### Postup rekonštitúcie

Pri rekonštitúcii lyofilizovaného parekoxibu (ako parekoxib) dodržiavajte aseptický postup. Odstráňte purpurové vyklápacie viečko zo strednej časti gumenej zátky na injekčnej liekovke s 40 mg parekoxibu. Sterilnou ihlou a striekačkou natiahnite 2 ml vhodného rozpúšťadla a ihlou prepichnete strednú časť gumenej zátky a pridajte rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s 40 mg parekoxibu v injekčnej liekovke. Pred použitím sa musí prášok úplne rozpustiť pomocou jemného krúživého pohybu a rekonštituovaný liek skontrolovať. Celý obsah injekčnej liekovky sa musí spotrebovať na jedno podanie.

Po rekonštitúcii má byť tekutina čírym roztokom. Dynastat sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Roztok sa nesmie použiť, ak je sfarbený alebo zakalený, alebo ak sa v ňom zistí prítomnosť tuhých čiastočiek. Dynastat sa musí podať do 24 hodín po rekonštitúcii (pozri časť 6.3), alebo sa musí zlikvidovať.

Rekonštituovaný roztok je izotonický.

### Kompatibilita roztoku v i.v. súprave

Po rekonštitúcii vo vhodných rozpúšťadlách sa Dynastat môže podať **len** *i.v.* alebo *i.m.* injekciou, alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %);  
alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/209/005



## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. januára 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Dynastat 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Injekčná liekovka s práškom: Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parekoxibu (ako 42,36 mg sodnej soli parekoxibu). Po rekonštitúcii je koncentrácia parekoxibu 20 mg/ml. Každé 2 ml rekonstituovaného prášku obsahuje 40 mg parekoxibu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke.

Po rekonštitúcii v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) Dynastat obsahuje približne 0,44 mmol sodíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. (prášok na injekciu)  
Biely až sivobiely prášok.

Rozpúšťadlo: číry, bezfarebný roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá liečba pooperačnej bolesti u dospelých.

Rozhodnutie predpísať selektívny inhibítor cyklooxygenázy (COX-2) musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časti 4.3 a 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg podaná intravenózne (*i.v.*) alebo intramuskulárne (*i.m.*), následne sa podľa potreby podáva každých 6 až 12 hodín 20 mg alebo 40 mg, pričom celková dávka nesmie prekročiť 80 mg/deň.

Keďže kardiovaskulárne riziko špecifických COX-2 inhibítorov sa môže zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa používať najnižšia účinná denná dávka čo najkratšiu možnú dobu. S liečbou Dynastatom dlhšou ako 3 dni sú obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1).

#### Súbežné používanie s opioidovými analgetikami

Opioidové analgetiká sa môžu používať súbežne s parekoxibom, dávkovanie je uvedené v odstavci vyššie. Vo všetkých klinických hodnoteniach sa parekoxib podával v pevne stanovených časových intervaloch, zatiaľ čo opioidy sa podávali podľa potreby.

#### Starší ľudia

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) vo všeobecnosti nie je potrebné upravovať dávku. Avšak u starších pacientov s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg sa má liečba začať polovicou obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a znížiť maximálna denná dávka na 40 mg (pozri časť 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii klinické skúsenosti s podávaním lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 10$ ), preto je použitie lieku u týchto pacientov kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je vo všeobecnosti potrebné upravovať dávkovanie (Childovo-Pughovo skóre 5 – 6). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) sa má na úvod opatrne podať polovica obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a znížiť maximálna denná dávka na 40 mg.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) alebo u pacientov, ktorí môžu mať predispozíciu na retenciu tekutín, sa podávanie parecoxibu musí začať s najnižšou odporúčanou dávkou (20 mg) a renálne funkcie pacienta sa majú dôkladne monitorovať (pozri časti 4.4 a 5.2). Na základe farmakokinetiky nie je potrebné upravovať dávku u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 - 80 ml/min).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť parecoxibu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa parecoxib neodporúča u týchto pacientov.

### Spôsob podávania

Bolusová injekcia *i.v.* sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo zavedenej *i.v.* súpravy. Injekcia *i.m.* sa má podávať pomaly a hlboko do svalu. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Precipitácia môže nastať, keď sa Dynastat kombinuje v roztoku s inými liekmi, a preto sa Dynastat nesmie miešať s akýmkoľvek iným liekom, či už počas rekonštitúcie alebo injekčného podania. U týchto pacientov, kde sa má použiť tá istá *i.v.* súprava na aplikáciu ďalšieho lieku, sa táto súprava musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou.

Po rekonštitúcii vo vhodných rozpúšťadlách sa Dynastat môže podať **len** *i.v.* alebo *i.m.* injekciou, alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom.

Injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy privádzajúcej glukózu 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom alebo inej *i.v.* tekutiny, ktoré nie sú uvedené vyššie, sa **neodporúča**, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúce závažné alergické liekové reakcie akéhokoľvek druhu v anamnéze, zvlášť kožné reakcie, ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm, syndróm liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém alebo pacienti so známou precitlivosťou na sulfónamidy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytol bronchospazmus, akútna rinitída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergii po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo nesteroidových antiflogistík (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2.

Tretí trimester gravidity a dojčenie (pozri časti 4.6 a 5.3).

Ťažká porucha funkcie pečene (sérový albumín < 25 g/l alebo Childovo-Pughovo skóre ≥ 10).

Zápalové ochorenie čriev.

Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II–IV).

Liečba pooperačnej bolesti po bypasse koronárnych artérií (CABG) (pozri časti 4.8 a 5.1).

Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Dynastat bol skúmaný pri stomatologických, ortopedických, gynekologických (prevažne hysterektómii) chirurgických zákrokoch a po bypasse koronárnych artérií. Pri ostatných operáciách, napr. pri gastrointestinálnych alebo urologických chirurgických výkonoch, sú obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

Iné spôsoby podania ako *i.v.* a *i.m.* (napr. intraartikulárny, intratekálny) neboli študované a nemajú sa používať.

Vzhľadom na možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov pri vyšších dávkach parekoxibu, iných COX-2 inhibítorov a NSAID, pacienti liečení parekoxibom sa majú skontrolovať po zvýšení dávky a v prípade, že sa nedostaví účinok ani po zvýšení dávky, sa majú zvážiť iné terapeutické možnosti (pozri časť 4.2). K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s podávaním Dynastatu dlhšie ako tri dni (pozri časť 5.1).

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z nižšie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby parekoxibom.

##### Kardiovaskulárne účinky

COX-2 inhibítory sú pri dlhodobom užívaní spájané so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a trombotických nežiaducich účinkov. Presná miera rizika spojeného s jednorazovou dávkou nebola stanovená, ani presné trvanie liečby spojenej so zvýšeným rizikom.

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení parekoxibom až po starostlivom zvážení (pozri 5.1).

Musia sa podniknúť príslušné opatrenia a zvážiť ukončenie liečby parekoxibom pri klinickom dôkaze zhoršovania špecifických klinických symptómov u takýchto pacientov. Dynastat nebol študovaný u iných kardiovaskulárnych revaskularizačných výkonov ako u bypassov na koronárnych artériách (CABG - coronary artery bypass graft). Štúdie u iných druhov chirurgických výkonov iných ako je CABG chirurgia zahŕňali len pacientov s klasifikáciou telesného stavu triedy I-III podľa Americkej anesteziologickej spoločnosti (ASA - American Society of Anaesthesiology).

##### Kyselina acetylsalicylová a iné NSAID

COX-2 inhibítory nie sú náhradou kyseliny acetylsalicylovej v profylaxii tromboembolickej kardiovaskulárnej choroby, pretože nemajú vplyv na adhéziu a agregáciu krvných doštičiek. Preto sa antiagregačná liečba nemá ukončiť (pozri časť 5.1). Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom podávaní Dynastatu s warfarínom a inými perorálnymi antikoagulantami (pozri časť 4.5). Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu parekoxibu s inými NSAID, ktoré neobsahujú kyselinu acetylsalicylovú.

Dynastat môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu (pozri časť 5.1). V ojedinelých prípadoch sa zaznamenalo zhoršenie infekcií mäkkých tkanív v spojitosti s používaním NSAID a v predklinických štúdiách s Dynastatom (pozri časť 5.3). Preto sa má u pacientov po chirurgickom zákroku počas liečby Dynastatom starostlivo sledovať incízia so zreteľom na znaky infekcie.

#### Gastrointestinálne účinky

U pacientov liečených parekoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho (GI) traktu, (perforácie, vredy alebo krvácanie [PUBs]), niektoré z nich so smrteľným zakončením. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAID: u starších osôb, alebo u pacientov s predošlou anamnézou gastrointestinálneho ochorenia, ako je ulcerácia alebo GI krvácanie alebo u pacientov užívajúcich súbežne kyselinu acetylsalicylovú. Skupina NSAID je tiež spojená so zvýšením GI komplikácií, keď sa podávajú súbežne s glukokortikoidmi alebo selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu, inými protidoštičkovými liekmi, inými NSAID alebo u pacientov užívajúcich alkohol. K ďalšiemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálne ulcerácie alebo iné gastrointestinálne komplikácie) dochádza, keď sa parekoxib podáva súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach).

#### Kožné reakcie

V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich parekoxib hlásené závažné kožné reakcie vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (niektoré z nich fatálne). Navyše boli v rámci dohľadu po uvedení na trh u pacientov užívajúcich valdekokxib (aktívny metabolit parekoxibu) hlásené smrteľné prípady toxickéj epidermálnej nekrolýzy, a preto ich nemožno vylúčiť ani u parekoxibu (pozri časť 4.8). Pri vystavení parekoxibu môže dôjsť k DRESS syndrómu na základe iných závažných kožných reakcií, ktoré boli hlásené pri expozícii celekoxibu a valdekokxibu. Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby.

Lekári musia urobiť potrebné opatrenia za účelom monitorovania akýchkoľvek závažných kožných reakcií v súvislosti s liečbou, napr. ďalšími konzultáciami s pacientom. Pacienti musia byť upozornení na to, aby ihneď hlásili svojmu lekárovi, ak sa u nich objaví akýkoľvek kožný nález.

Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba parekoxibom ukončiť. Je známe, že závažné kožné reakcie sa vyskytujú u NSAID vrátane COX-2 selektívnych inhibítorov ako aj u iných liekov. Zdá sa však, že hlásený výskyt vážnych kožných príhod je väčší u valdekokxibu (aktívneho metabolitu parekoxibu) v porovnaní s ostatnými COX-2 selektívnymi inhibítormi. U pacientov, ktorí mali v minulosti alergiu na sulfonamidy, môže byť riziko kožných reakcií vyššie (pozri časť 4.3). Pacienti bez anamnézy alergie na sulfonamidy môžu byť tiež v riziku závažných kožných reakcií.

#### Hypersenzitivita

Po uvedení valdekokxibu a parekoxibu na trh boli hlásené hypersenzitívne reakcie (anafylaxia a angioedém) (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto reakcií sa vyskytli u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytli reakcie podobné alergii na sulfonamidy (pozri časť 4.3). Pri prvom príznaku precitlivenosti sa má parekoxib vysadiť.

Po uvedení parekoxibu na trh boli hlásené prípady závažnej hypotenzie krátko po podaní parekoxibu. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli bez ďalších znakov anafylaxie. Lekár má byť pripravený na liečbu závažnej hypotenzie.

#### Retencia tekutín, edém, renálne funkcie

Tak ako u iných liekov inhibujúcich syntézu prostaglandínov, zadržiavanie tekutín a opuchy sa pozorovali u niektorých pacientov liečených parekoxibom. Preto sa má parekoxib podávať s opatrnosťou u pacientov s oslabenou funkciou srdca, s prítomnými edémami alebo inými stavmi, ktoré predisponujú k zadržiavaniu tekutín alebo sa zhoršujú zadržiavaním tekutín, vrátane pacientov liečených diuretikami, alebo u ktorých je inak zvýšené riziko hypovolémie. Ak existuje klinický dôkaz

zhoršenia zdravotného stavu takýchto pacientov, majú sa urobiť príslušné opatrenia vrátane ukončenia liečby parekoxibom.

V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh bolo u pacientov užívajúcich parekoxib hlásené akútne renálne zlyhanie (pozri časť 4.8). Keďže inhibícia syntézy prostaglandínov môže spôsobiť zhoršenie renálnej funkcie a retenciu tekutín, má sa pri podávaní Dynastatu pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2) alebo s hypertenziou alebo pacientom s oslabenou srdcovou alebo pečevnou funkciou alebo inými stavmi predisponujúcimi k retencii tekutín postupovať s opatrnosťou.

Opatrne sa má postupovať, keď sa začína liečba Dynastatom u dehydratovaných pacientov. V tomto prípade sa odporúča pacientov najprv dostatočne rehydratovať a potom začať liečbu Dynastatom.

#### Hypertenzia

Tak ako všetky NSAID, parekoxib môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie, z ktorých každá môže prispieť k zvýšenému výskytu kardiovaskulárnych príhod. Parekoxib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s hypertenziou. Tesne na začiatku liečby parekoxibom, ako aj počas trvania liečby, sa musí sledovať krvný tlak. Ak krvný tlak signifikantne stúpa, musí sa zvážiť alternatívna liečba.

#### Porucha funkcie pečene

Dynastat sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) (pozri časť 4.2).

#### Používanie s perorálnymi antikoagulanciami

Súbežné používanie NSAID s perorálnymi antikoagulanciami zvyšuje riziko krvácania. Medzi perorálne antikoagulanciá patrí warfarín/antikoagulanciá kumarínového typu a nové perorálne antikoagulanciá (napr. apixaban, dabigatran a rivaroxaban) (pozri časť 4.5).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

Antikoagulačná terapia sa musí monitorovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby Dynastatom u pacientov, ktorí užívajú warfarín alebo iné antikoagulanciá, nakoľko u týchto pacientov je zvýšené riziko krvácania. Preto je potrebné pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanciá starostlivo monitorovať ich protrombínový čas INR, obzvlášť počas prvých dní, keď sa liečba parekoxibom začne alebo sa zmení dávka parekoxibu (pozri časť 4.4).

Dynastat nemal účinok na kyselinou acetylsalicylovou sprostredkovaný inhibičný účinok agregácie krvných doštičiek alebo času krvácania. Klinické štúdie naznačujú, že Dynastat sa môže podávať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej ( $\leq 325$  mg). V predložených štúdiách, tak ako pri iných NSAID, sa vyššie riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo iných gastrointestinálnych komplikácií ukázalo pri súbežnom podávaní parekoxibu s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach v porovnaní s podávaním samotného parekoxibu (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie parekoxibu a heparínu nemá vplyv na farmakodynamiku heparínu (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas) v porovnaní so samotným heparínom.

Inhibícia prostaglandínov vyvolaná NSAID vrátane COX-2 inhibítorov môže znižovať účinok inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), angiotenzín-II antagonistov, beta-blokátorov a diuretik. Táto interakcia sa musí vziať do úvahy u pacientov, ktorí dostávajú parekoxib súbežne s ACE inhibítormi, angiotenzín-II antagonistami, beta-blokátormi a diuretikami.

U pacientov, ktorí sú starší, dehydrovaní (vrátane tých, ktorí sú na liečbe diuretikami), alebo s kompromitovanou funkciou obličiek, súbežné podávanie NSAIDs, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov, s ACE inhibítormi alebo angiotenzín-II antagonistami, môže vyústiť do ďalšieho zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov sa má preto postupovať opatrne. Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní a potreba monitorovania renálnych funkcií sa musí stanoviť na začiatku súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolímu môže viesť k zvýšeniu nefrotoxického účinku cyklosporínu a takrolímu v dôsledku účinkov NSAID na renálne prostaglandíny. Pri súbežnom podávaní parekoxibu a niektorého z týchto liekov sa musí monitorovať renálna funkcia.

Dynastat sa môže podávať s opioidovými analgetikami. V klinických štúdiách bola denná požiadavka podávania opioidov podľa potreby (PRN) signifikantne znížená, keď sa podávali súbežne s parekoxibom.

#### Účinky iných liekov na farmakokinetiku parekoxibu (alebo jeho aktívneho metabolitu valdekokoxibu)

Parekoxib sa rýchlo hydrolyzuje na aktívny metabolit valdekokoxib. Štúdie dokázali, že metabolizmus valdekokoxibu u ľudí je sprostredkovaný prevažne izoenzýmami CYP3A4 a 2C9.

Plazmatické hodnoty (AUC a  $C_{max}$ ) valdekokoxibu sa zvýšili (o 62 % a 19 %), ak sa súbežne podával flukonazol (prevažne CYP2C9 inhibítor), čo znamená, že dávka parekoxibu sa musí znížiť u tých pacientov, ktorí užívajú flukonazol.

Plazmatické hodnoty (AUC a  $C_{max}$ ) valdekokoxibu sa zvýšili (o 38 % a 24 %), ak sa súbežne podával ketokonazol (CYP3A4 inhibítor), avšak úprava dávkovania nemusí byť vo všeobecnosti potrebná u pacientov, ktorí užívajú ketokonazol.

Účinok indukcie enzýmov sa neštudoval. Metabolizmus valdekokoxibu sa môže zvýšiť, ak sa podáva súbežne s induktormi enzýmov, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín alebo dexametazón.

#### Účinok parekoxibu (alebo jeho aktívneho metabolitu valdekokoxibu) na farmakokinetiku iných liekov

Liečba valdekokoxibom (40 mg dvakrát denne počas 7 dní) spôsobila 3-násobné zvýšenie plazmatických koncentrácií dextrometorfánu (CYP2D6 substrát). Preto sa musí opatrne postupovať pri súbežnom podávaní Dynastatu a liekov, ktoré sa prevažne metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 a majú úzku terapeutickú šírku (napr. flekainid, propafenón, metoprolol).

Plazmatická hladina omeprazolu (CYP2C19 substrát) 40 mg raz denne sa zvýšila o 46 % pri podávaní valdekokoxibu v dávke 40 mg dvakrát denne počas 7 dní, zatiaľ čo plazmatická hladina valdekokoxibu ostala nezmenená. Tieto výsledky naznačujú, že hoci sa valdekokoxib nemetabolizuje prostredníctvom CYP2C19, môže byť inhibítorom tohto izoenzýmu. Preto pri podávaní Dynastatu s liekmi, o ktorých je známe, že sú substrátmi CYP2C19 (napr. fenytoín, diazepam alebo imipramín) sa má postupovať opatrne.

V dvoch farmakokinetických interakčných štúdiách u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorým sa podávala stabilná týždenná dávka metotrexátu (5 – 20 mg týždenne ako jednorázová perorálna alebo intramuskulárna dávka), mal perorálne podávaný valdekokoxib (10 mg dvakrát denne alebo 40 mg dvakrát denne) minimálny alebo žiadny účinok na rovnovážne plazmatické koncentrácie metotrexátu. Napriek tomu sa pri súbežnom podávaní metotrexátu s NSAID odporúča postupovať opatrne, pretože podávanie NSAID môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií metotrexátu. Pri súbežnej liečbe parekoxibom a metotrexátom sa má zvážiť adekvátne monitorovanie toxicity súvisiacej s metotrexátom.

Pri súbežnom podávaní valdekokoxibu a lítia sa významne znížil klírens sérového lítia (25 %) a renálny klírens (30 %) s 34 %-ným zvýšením sérovej hladiny v porovnaní so samotným lítiom. U pacientov

užívajúcich lítium sa na začiatku alebo pri zmene liečby parekoxibom musia starostlivo monitorovať sérové koncentrácie lítia.

Súbežné podávanie valdekokibu s glibenklamidom (CYP3A4 substrát) neovplyvňuje farmakokinetiku (hladinu), ani farmakodynamiku (hladiny glukózy a inzulínu v krvi) glibenklamidu.

#### Injekčné anestetiká

Súbežné podanie parekoxibu v dávke 40 mg *i.v.* s propofolom (CYP2C9 substrát) alebo midazolamom (CYP3A4 substrát) neovplyvňuje farmakokinetiku (metabolizmus a hladinu), ani farmakodynamiku (EEG účinky, psychomotorické testy a preberanie sa z narkózy) propofolu *i.v.* ani midazolamu *i.v.* Okrem toho súbežné podanie valdekokibu nemalo klinicky významný účinok na hepatálny alebo intestinálny CYP3A4 sprostredkovaný metabolizmus perorálne podaného midazolamu. Podanie parekoxibu v dávke 40 mg *i.v.* nemalo významný účinok na farmakokinetiku fentanyl *i.v.*, ani alfentanilu *i.v.* (CYP3A4 substráty).

#### Inhalačné anestetiká

Formálne interakčné štúdie neboli uskutočnené. V chirurgických štúdiách, v ktorých sa podával parekoxib predoperačne, sa nedokázali žiadne farmakodynamické interakcie u pacientov, ktorí dostávali sodnú soľ parekoxibu a inhalačné anestetiká oxid dusný a izofluran (pozri časť 5.1).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Je podozrenie, že parekoxib môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď sa podáva v poslednom trimestri gravidity, lebo ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú prostaglandín, môže dôjsť k predčasnemu uzáveru ductus arteriosus alebo k inercii matrice (pozri časti 4.3, 5.1 a 5.3).

NSAID užívané počas druhého alebo tretieho trimestra gravidity, môžu spôsobiť renálnu dysfunkciu plodu, ktorá môže vyústiť do redukcie objemu plodovej vody alebo v závažných prípadoch až do oligohydramniónu. Toto sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je to po ukončení liečby reverzibilné. Objem plodovej vody musí byť u gravidných žien užívajúcich NSAID prísne sledovaný.

Dynastat je kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití parekoxibu u gravidných žien alebo počas pôrodu. Inhibícia syntézy prostaglandínov však môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu v skorom štádiu gravidity po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov. U zvierat malo podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vrátane parekoxibu za následok zvýšenú pre- a post-implantačnú stratu a embryofetálnu letalitu (pozri časti 5.1 a 5.3). Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa má Dynastat podávať iba v nevyhnutných prípadoch.

#### Dojčenie

Podanie jednej dávky parekoxibu dojčiacim ženám po cisárskom reze malo za následok prenos relatívne malého množstva parekoxibu a jeho aktívneho metabolitu valdekokibu do ľudského mlieka, čo malo za následok relatívne nízku dávku pre dieťa (približne 1 % materskej dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti). Dynastat sa preto nesmie podávať dojčiacim ženám (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Použitie Dynastatu, podobne ako iných liekov, o ktorých je známe, že inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, sa neodporúča u žien, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časti 4.3, 5.1 a 5.3).

Na základe mechanizmu účinku môže používanie NSAID oddialiť alebo zabrániť ruptúre ovariálnych folikulov, čo je u niektorých žien spájané s reverzibilnou infertilitou. U žien, ktoré majú problémy



s počatím alebo ktoré sú vyšetrované na infertilitu, sa má zväziť prerušenie podávania NSAID vrátane Dynastatu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, ktorí pociťujú závraty, vertigo alebo ospalosť po podaní Dynastatu sa majú vyvarovať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou Dynastatu je nauzea. Najzávažnejšie reakcie sa vyskytujú menej často až zriedkavo a zahŕňajú kardiovaskulárne príhody, ako je infarkt myokardu a závažná hypotenzia, ako aj hypersenzitívne udalosti, ako je anafylaxia, angioedém a závažné kožné reakcie. Po bypasse koronárnych artérií sú pacienti liečení Dynastatom vystavení vyššiemu riziku nežiaducich reakcií, ako sú: kardiovaskulárne/tromboembolické príhody (vrátane infarktu myokardu, náhlej cievnej mozgovej príhody/transzitórneho ischemického ataku (TIA), pľúcnej embólie a hlbokoj venóznej trombózy; pozri časti 4.3 a 5.1), hlboké chirurgické infekcie a komplikácie s hojením sternálnej rany.

##### Nežiaduce reakcie zostavené do tabuľky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali parekoxib (N = 5 402) v 28 placebom kontrolovaných klinických skúsenostiach. Hlásenia zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené v kategórii “frekvencia neznáma”, pretože príslušné frekvencie sa nedajú odhadnúť z dostupných údajov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané za použitia terminológie MedDRA v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Frekvencia nežiaducich reakcií</b>				
<i>Velmi časté</i> (≥ 1/10)	<i>Časté</i> (≥ 1/100 až < 1/10)	<i>Menej časté</i> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<i>Zriedkavé</i> (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	<i>Neznáme</i>
<u>Infekcie a nákazy</u>				
	faryngitída, alveolárna osteitída (suché lôžko)	abnormálny serózny výtok z drenovanej sternálnej rany, infekcia rán		
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>				
	pooperačná anémia	trombocytopenia		
<u>Poruchy imunitného systému</u>				
			anafylaktická reakcia	
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>				
	hypokaliémia	hyperglykémia, anorexia		
<u>Psychické poruchy</u>				
	agitácia, insomnia			
<u>Poruchy nervového systému</u>				
	hypoestézia, závrat	cerebrovaskulárna porucha		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>				
		bolesť ucha		

<b>Frekvencia nežiaducich reakcií</b>				
<i>Veľmi časté</i> (≥ 1/10)	<i>Časté</i> (≥ 1/100 až < 1/10)	<i>Menej časté</i> (≥ 1/1 000 až < 1/100)	<i>Zriedkavé</i> (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	<i>Neznáme</i>
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>				
		infarkt myokardu, bradykardia		obehový kolaps, kongestívne srdcové zlyhanie, tachykardia
<u>Poruchy ciev</u>				
	hypertenzia, hypotenzia	hypertenzia (zhoršenie), ortostatická hypotenzia		
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>				
	respiračná insuficiencia	embólia pľúc		dyspnoe
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>				
nauzea	bolesť brucha, vracanie, zápcha, dyspepsia, flatulencia	gastroduodenálna ulcerácia, gastroezofágová refluxná choroba, sucho v ústach, abnormálne gastrointestinálne zvuky	pankreatitída, ezofagitída, edém úst (periorálny opuch)	
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>				
	pruritus, hyperhidróza	ekchymóza, vyrážka, urtikária		Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>				
	bolesť chrbta	artralgia		
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				
	oligúria		akútne renálne zlyhanie	renálne zlyhanie
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>				
	periférny edém	asténia, bolesť v mieste vpichu injekcie, reakcia v mieste vpichu injekcie		hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie a angioedému
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>				
	zvýšený kreatinín v krvi	zvýšená hladina CPK v krvi, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, zvýšená koncentrácia dusíka vo forme močoviny v krvi		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>				
		postprocedurálna komplikácia (kožná)		

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Po uvedení lieku na trh bola v súvislosti s užívaním valdekoxibu hlásená toxická epidermálna nekrolýza, a nemožno ju vylúčiť ani pri parekoxibe (pozri časť 4.4). Okrem toho boli v súvislosti s užívaním NSAID hlásené zriedkavé závažné nežiaduce reakcie a nemožno ich vylúčiť ani v prípade Dynastatu: bronchospazmus a hepatitída.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Hlásenia týkajúce sa predávkovania parekoxibom boli spájané s nežiaducimi reakciami, ktoré boli tiež opísané pri odporúčaných dávkach parekoxibu.

V prípade akútneho predávkovania sa musí u pacientov zahájiť symptomatická a podporná liečba. Neexistujú žiadne špecifické antidotá. Parekoxib je prekurzorom valdekoxibu. Valdekoxib sa nedá odstrániť hemodialýzou. Diuréza alebo alkalizácia moču nemusia byť účinné v dôsledku pevnej väzby valdekoxibu na proteíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistiká a antireumatiká, koxiby, ATC kód: M01AH04

Parekoxib je prekurzor valdekoxibu. Valdekoxib je selektívny inhibítor COX-2 v rozsahu klinickej dávky. Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, u ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa aj jej primárna zodpovednosť za syntézu prostaglandínových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 je zahrnutá aj do ovulácie, implantácie a uzatvorenia ductus arteriosus, regulovania renálnych funkcií a funkcií centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti, kognitívne funkcie). Môže mať aj istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola COX-2 identifikovaná v tkanivách v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov nebol stanovený.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými COX-1 inhibujúcimi NSAID a COX-2 selektívnymi inhibítormi môže mať klinický význam u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. COX-2 selektívne inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne aj endotelialného) prostacyklínu bez ovplyvnenia trombocytarneho tromboxanu. Klinický význam týchto pozorovaní sa nestanovil.

Parekoxib sa používa pri mnohých veľkých a malých chirurgických zákrokoch. Účinnosť Dynastatu bola stanovená v štúdiách pooperačnej bolesti po dentálnych, gynekologických (hysterektómia), ortopedických zákrokoch (náhrada kolenného a bedrového kĺbu) a po bypasse koronárnych artérií. Prvý vnímateľný analgetický účinok sa dostavil po 7 – 13 minútach s klinicky významnou analgéziou po 23 – 29 minútach a maximálny účinok sa dosiahol do 2 hodín po *i.v.* alebo *i.m.* podaní jednorazovej dávky 40 mg Dynastatu. Rozsah analgetického účinku po dávke 40 mg bol porovnateľný s dávkou ketorolaku 60 mg *i.m.* alebo ketorolaku 30 mg *i.v.*. Po jednorazovej dávke bolo trvanie analgézie závislé od dávky a modelu klinickej bolesti a pohybovalo sa v rozmedzí od 6 do viac ako 12 hodín.

### Používanie parekoxibu trvajúce dlhšie ako 3 dni

Väčšina skúšaní bola navrhnutá tak, aby sa parekoxib podával najviac 3 dni. Údaje z 3 randomizovaných placebo kontrolovaných skúšaní, v ktorých protokoly umožňovali liečbu

parekoxibom trvajúcu > 3 dni, sa spojili a analyzovali sa. V analýze spojených údajov od 676 pacientov 318 dostávalo placebo a 358 dostávalo parekoxib. Z tých pacientov, ktorí boli liečení parekoxibom, 317 pacientov dostávalo parekoxib až 4 dni, 32 pacientov až 5 dní, zatiaľ čo len 8 pacientov bolo liečených až 6 dní a 1 pacient 7 alebo viac dní. Z tých pacientov, ktorí boli liečení placebom, 270 pacientov dostávalo placebo až 4 dni, 43 pacientov až 5 dní, zatiaľ čo len 3 pacienti boli liečení až 6 dní a 2 pacienti 7 alebo viac dní. Obe skupiny mali podobné demografie. Liečba priemerne (SD) trvala 4,1 (0,4) dní pre parekoxib a 4,2 (0,5) dní pre placebo, s rozsahom 4 až 7 dní pre parekoxib a 4 až 9 dní pre placebo. Výskyt nežiaducich udalostí u pacientov, ktorí dostávali parekoxib 4 až 7 dní (medián trvania 4 dni) bol po 3. dni liečby nízky a podobný placebo.

#### Opioidy šetriaci účinok

V placebom kontrolovanej štúdií po ortopedickom a chirurgickom zákroku (n = 1050) dostávali pacienti Dynastat v úvodnej parenterálnej dávke 40 mg *i.v.* nasledovanej 20 mg dvakrát denne minimálne počas 72 hodín popri štandardnej starostlivosti vrátane kontrolovanej suplementácie opioidmi. Použitie opioidov sa počas liečby Dynastatom znížilo na 2. a 3 deň o 7,2 mg a 2,8 mg (37 %, resp. 28 %). Toto zníženie použitia opioidov bolo sprevádzané signifikantným znížením pacientmi hlásených ťažkostí súvisiacich s užívaním opioidov. Bola preukázaná dodatočná úľava od bolesti v porovnaní s podávaním opioidov samotných. Ďalšie štúdie v iných chirurgicky zameraných odboroch potvrdili podobné pozorovania. Neexistujú údaje poukazujúce na menší celkový výskyt nežiaducich udalostí spojených s používaním parekoxibu v porovnaní s placebom, keď sa používajú spolu s opioidmi.

#### Gastrointestinálne štúdie

V krátkodobých štúdiách (7 dní) bol výskyt endoskopicky pozorovaného gastroduodenálneho vredu alebo erózií u zdravých mladých a starších ( $\geq 65$  rokov) jedincov pri podávaní Dynastatu (5 – 21 %) vyšší ako pri podávaní placebo (5 – 12 %), ale bol štatisticky signifikantne nižší ako výskyt pozorovaný pri NSAID (66 – 90 %).

#### CABG pooperačné štúdie bezpečnosti

Okrem bežného hlásenia nežiaducich účinkov, preddefinované kategórie udalostí, posudzované nezávislou komisiou expertov, boli skúšané v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách bezpečnosti, v ktorých pacienti dostávali parekoxib najmenej 3 dni s následným prechodom na perorálny valdekokib v celkovom trvaní 10 – 14 dní. Všetci pacienti dostávali štandardnú analgéziu počas liečby.

Pacienti dostávali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej pred randomizáciou a počas celého trvania dvoch štúdií zameraných na chirurgiu CABG.

Prvá štúdia CABG chirurgie hodnotila pacientov liečených *i.v.* parekoxibom 40 mg dvakrát denne minimálne počas 3 dní a následne valdekokibom 40 mg dvakrát denne (v skupine parekoxib/valdekokib) (n = 311) alebo placebo/placebom (n = 151) počas 14-dňovej dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdie. Bolo hodnotených deväť preddefinovaných kategórií nežiaducich účinkov (kardiovaskulárne tromboembolické príhody, perikarditída, novovzniknuté alebo zhoršené kongestívne srdcové zlyhávanie, zlyhanie obličiek/dysfunkcia, vredové komplikácie horného GIT-u, veľké krvácanie mimo GIT-u, infekcie, neinfekčné pľúcne komplikácie a smrť). Bol zistený signifikantne ( $p < 0,05$ ) väčší výskyt kardiovaskulárnych/tromboembolických príhod (infarkt myokardu, ischemia, mozgovocievna príhoda, hlboká venózna trombóza a pľúcna embólia) v skupine liečenej parekoxibom/valdekokibom v porovnaní so skupinou liečenou placebo/placebom počas *i.v.* podávania (2,2 % a 0,0 %) a počas celého obdobia štúdie (4,8 % a 1,3 %). Komplikácie chirurgickej rany (zahrňujúce hlavne sternálnu ranu) boli pozorované vo zvýšenej miere pri liečbe parekoxibom/valdekokibom.

V druhej štúdií CABG chirurgie boli hodnotené štyri preddefinované kategórie udalostí (kardiovaskulárne/tromboembolické; obličková dysfunkcia/obličkové zlyhanie; vred/krvácanie horného GIT-u; komplikácia chirurgickej rany). Pacienti boli randomizovaní do 24 hodín po CABG chirurgii do skupín: úvodná dávka parekoxibu 40 mg *i.v.*, potom 20 mg *i.v.* každých 12 h minimálne 3 dni s následným podávaním valdekokibu *p.o.* (20 mg každých 12 h) (n = 544) počas ostávajúcich 10 dní liečebného obdobia; placebo *i.v.* s následným podávaním valdekokibu *p.o.* (n = 544); alebo

placebo *i.v.* s následným podávaním placebo *p.o.* (n = 548). Signifikantne (p = 0,033) väčší výskyt udalostí v kategórii kardiovaskulárne/tromboembolické príhody bol zaznamenaný v skupine liečenej parekoxibom/valdekokoxibom (2,0 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebo/placebom (0,5 %). Liečba placebo/valdekokoxibom bola tiež spojená s vyšším výskytom kardiovaskulárnych (CV) tromboembolických príhod voči placebo, ale tento rozdiel nedosahoval štatistickú významnosť. Tri zo šiestich kardiovaskulárnych tromboembolických príhod v skupine liečenej placebo/valdekokoxibom sa objavili počas obdobia liečby placebo; títo pacienti nedostali valdekokoxib. Preddefinované príhody, ktoré mali najvyšší výskyt vo všetkých troch liečených skupinách zahŕňali kategóriu komplikácie chirurgickej rany vrátane hlbokých chirurgických infekcií a príhody spojené s hojením sternálnej rany.

Neboli zistené významné rozdiely medzi aktívnou liečbou a placebo pre žiadne z iných preddefinovaných kategórií udalostí (dysfunkcia/zlyhanie obličiek, vredové komplikácie horného GIT-u alebo chirurgické komplikácie rán).

#### Všeobecná chirurgia

V rozsiahlej štúdií (n = 1 050) v rámci veľkej ortopedickej/všeobecnej chirurgie, pacienti dostávali úvodnú dávku parekoxibu 40 mg *i.v.*, potom 20 mg *i.v.* každých 12 h minimálne 3 dni s následným podávaním valdekokoxibu *p.o.* (20 mg každých 12 h) (n = 525) počas ostávajúcich 10 dní liečebného obdobia; alebo placebo *i.v.* s následným podávaním placebo *p.o.* (n = 525). Neboli žiadne významné rozdiely v celkovom bezpečnostnom profile, vrátane štyroch preddefinovaných kategórií udalostí opísaných vyššie v druhej CABG štúdií, pri liečbe parekoxibom/valdekokoxibom v porovnaní s placebo u týchto pooperačných pacientov.

#### Štúdie zamerané na krvné doštičky

V sérii malých štúdií s viacnásobnými dávkami u zdravých mladých a starších jedincov sa podával Dynastat 20 mg alebo 40 mg dvakrát denne, čo nemalo žiadny účinok na agregáciu krvných doštičiek alebo krvácanie v porovnaní s placebo. U mladých jedincov, ktorí dostávali Dynastat 40 mg dvakrát denne, sa nedokázal klinicky významný účinok na kyselinou acetylsalicylovou sprostredkovanú inhibíciu funkcie krvných doštičiek (pozri časť 4.5).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po *i.m.* alebo *i.v.* injekcii sa parekoxib rýchlo konvertuje na valdekokoxib, farmakologicky účinnú látku, enzymatickou hydrolýzou v pečeni.

#### Absorpcia

Hladiny valdekokoxibu po podaní jednorazových dávok Dynastatu, merané ako plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) a ako maximálna koncentrácia  $C_{max}$ , sú približne lineárne v rozmedzí klinických dávok. AUC a  $C_{max}$  po podaní dvoch dávok denne sú lineárne do dávky 50 mg *i.v.* a 20 mg *i.m.* Rovnovážne plazmatické koncentrácie valdekokoxibu sa dosahujú do 4 dní pri dávkovaní dvakrát za deň.

Po podaní jednorazových dávok parekoxibu 20 mg *i.v.* a *i.m.*, sa hodnota  $C_{max}$  valdekokoxibu dosiahla približne po 30 minútach a približne po 1 hodine. AUC a  $C_{max}$  valdekokoxibu boli podobné po *i.v.* a *i.m.* podaní. V prípade parekoxibu bol pri podaní *i.v.* alebo *i.m.* podobný parameter AUC. Priemerná hodnota  $C_{max}$  parekoxibu po *i.m.* dávke bola nižšia v porovnaní s bolusovým *i.v.* podaním, čo sa pripisuje pomalšej extravaskulárnej absorpcii po *i.m.* podaní. Takéto zníženie nemá až taký klinický význam, keďže hodnoty  $C_{max}$  valdekokoxibu sú porovnateľné po *i.m.* a *i.v.* podaní parekoxibu.

#### Distribúcia

Distribučný objem valdekokoxibu po *i.v.* podaní je približne 55 litrov. Väzba na plazmatické proteíny je približne 98 % v koncentračnom rozsahu pri najvyššej odporúčanej dávke 80 mg/deň. Valdekokoxib, nie však parekoxib, sa značne rozdeľuje do erytrocytov.

#### Biotransformácia

Parekoxib sa rýchlo a takmer úplne konvertuje na valdekokoxib a kyselinu propionovú *in vivo* s plazmatickým polčasom približne 22 minút. Eliminácia valdekokoxibu prebieha extenzívnym

hepatálnym metabolizmom rôznymi dráhami vrátane izoenzýmov cytochrómu P 450 (CYP)3A4 a CYP2C9 a glukuronidácie (asi 20 %) sulfonamidovej časti. Hydroxylovaný metabolit valdekokoxibu (cestou CYP) sa zistil v ľudskej plazme ako aktívny COX-2 inhibítor. Predstavuje približne 10 % koncentrácie valdekokoxibu; vzhľadom na nízku koncentráciu tohto metabolitu sa nepredpokladá, že by prispieval ku klinicky významnému účinku po podaní terapeutických dávok parekokoxibu.

#### Eliminácia

Valdekokoxib sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a menej ako 5 % nezmeneného valdekokoxibu sa späťne vychytáva z moču. Nezmenený parekokoxib sa nezistil v moči a len stopové množstvá sa zistili v stolici. Asi 70 % dávky sa vylučuje močom ako inaktívne metabolity. Plazmatický klírens ( $CL_p$ ) valdekokoxibu je asi 6 l/h. Po *i.v.* alebo *i.m.* dávke parekokoxibu je eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) valdekokoxibu asi 8 hodín.

#### Starší ľudia

Dynastat sa podával 335 starším pacientom (vo veku 65 – 96 rokov) vo farmakokinetických a terapeutických štúdiách. U zdravých starších jedincov bol zdanlivý perorálny klírens valdekokoxibu znížený, čím sa dosiahli približne o 40 % vyššie plazmatické hladiny valdekokoxibu v porovnaní so zdravými mladými jedincami. V prepočte na telesnú hmotnosť boli rovnovážne plazmatické koncentrácie valdekokoxibu o 16 % vyššie u starších žien v porovnaní so staršími mužmi (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek, ktorým sa podávala dávka Dynastatu 20 mg *i.v.*, sa parekokoxib rýchlo eliminoval z plazmy. Keďže sa valdekokoxib len minimálne eliminuje renálnou cestou, nezistili sa žiadne zmeny klírnsu valdekokoxibu ani u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ani u pacientov na dialýze (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

Stredne ťažká porucha funkcie pečene nespôsobila zníženie rýchlosti alebo predĺženie konverzie parekokoxibu na valdekokoxib. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 – 9) sa liečba musí začať s polovičnou dávkou obvyklej odporúčanej dávky Dynastatu a maximálna denná dávka sa musí znížiť na 40 mg, keďže hladiny valdekokoxibu boli u týchto pacientov viac ako dvojnásobné (130 %). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa štúdií nezúčastnili, preto sa používanie valdekokoxibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.3).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo toxicity po opakovanom podaní 2-násobných dávok oproti maximálnym humánnym dávkam parekokoxibu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Avšak v štúdiách toxicity po opakovanom podaní u psov a potkanov boli systémové hladiny valdekokoxibu (aktívny metabolit parekokoxibu) približne 0,8-násobkom systémových hodnôt u starších ľudských jedincov pri maximálnej odporúčanej terapeutickojej dávke 80 mg denne. Vyššie dávky boli sprevádzané zhoršením a predĺžením hojenia kožných infekcií, účinnok pravdepodobne súvisel s inhibíciou COX-2.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa výskyt postimplantačných strát, resorpcií a retardácie telesnej hmotnosti plodu objavil pri dávkach nevykazujúcich toxicitu pre matku v štúdiách na králikoch. Nezistili sa žiadne účinky parekokoxibu na fertilitu samcov alebo samičiek potkanov.

Účinky parekokoxibu sa nehodnotili v neskorej fáze gravidity alebo počas pre- a postnatálneho obdobia. Pri intravenóznom podávaní jednorazovej dávky parekokoxibu dojčiacim potkanom sa zistilo, že koncentrácie parekokoxibu, valdekokoxibu a aktívneho metabolitu valdekokoxibu sú v mlieku podobné ako koncentrácie v plazme matky.

Karcinogénny potenciál parekokoxibu sa nehodnotil.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Prášok

hydrogenfosforečnan disodný  
kyselina fosforečná a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)

#### Rozpúšťadlo

chlorid sodný  
kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda na injekciu.

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Dynastat a opioidy sa nesmú podávať spolu v tej istej striekačke.

Použitie Ringerovho injekčného roztoku s laktátom alebo glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom na rekonštitúciu spôsobuje precipitáciu parekoxibu z roztoku, a preto sa takéto rozpúšťadlá **neodporúčajú**.

Použitie vody na injekciu sa **neodporúča**, nakoľko výsledný roztok nie je izotonický.

Dynastat sa nemá injekčne aplikovať do zavedenej *i.v.* súpravy s akýmkoľvek iným liekom. *I.v.* súprava sa musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou (pozri časť 6.6).

Injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy s glukózou 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom roztoku s laktátom na injekciu alebo iných *i.v.* tekutín, ktoré nie sú uvedené v časti 6.6 sa **neodporúča**, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti nerekonštituovaného lieku je 3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku, ktorý sa nemá uchovávať v chladničke ani v mrazničke, bola stanovená až na 24 hodín pri 25 °C. Preto sa má 24 hodín považovať za maximálny čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku. Z dôvodu dôležitosti rizika mikrobiálnej infekcie injekčných liekov sa má však rekonštituovaný roztok použiť okamžite po rekonštitúcii, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Pri nedodržaní týchto požiadaviek je čas skladovania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 12 hodín pri 25 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rekonštitúciou.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Injekčné liekovky so sodnou soľou parekoxibu

Injekčné liekovky (5 ml) z bezfarebného skla typu I s butylovou gumovou zátkou, utesené purpurovým polypropylénovým vyklápacím viečkom na hliníkovej obruči.

### Ampulky s rozpúšťadlom

2 ml ampulka: bezfarebné neutrálne sklo typu I.

Dynastat sa dodáva v sterilnej injekčnej liekovke na jednorazové použitie, ktorá je balená s 2 ml ampulkou s objemom náplne 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri nižšie na rôzne veľkosti balenia a konfigurácie).

### Veľkosti balenia

Balenie 1 + 1: obsahuje 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 ampulku s rozpúšťadlom.

Balenie 3 + 3: obsahuje 3 injekčné liekovky s práškom a 3 ampulky s rozpúšťadlom.

Balenie 5 + 5: obsahuje 5 injekčných liekoviek s práškom a 5 ampuliek s rozpúšťadlom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dynastat sa musí pred použitím rekonštituovať. Dynastat je bez konzervačných látok. Pri jeho príprave je potrebné dodržiavať aseptický postup.

### Rozpúšťadlá na rekonštitúciu

Rozpustíte Dynastat 40 mg v 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

**Jediné** ďalšie vhodné rozpúšťadlá na rekonštitúciu sú:

- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %)
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %)

### Postup rekonštitúcie

Pri rekonštitúcii lyofilizovaného parekoxibu (ako parekoxib) dodržiavajte aseptický postup. Odstráňte purpurové vyklápacie viečko zo strednej časti gumenej zátky na injekčnej liekovke s 40 mg parekoxibu. Sterilnou ihlou a striekačkou natiahnite 2 ml vhodného rozpúšťadla a ihlou prepichnete strednú časť gumenej zátky a pridajte rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s 40 mg parekoxibu v injekčnej liekovke. Pred použitím sa musí prášok úplne rozpustiť pomocou jemného krúživého pohybu a rekonštituovaný liek skontrolovať. Celý obsah injekčnej liekovky sa musí spotrebovať na jedno podanie.

Po rekonštitúcii má byť tekutina čírym roztokom. Dynastat sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia. Roztok sa nesmie použiť, ak je sfarbený alebo zakalený, alebo ak sa v ňom zistí prítomnosť tuhých čiastočiek. Dynastat sa musí podať do 24 hodín po rekonštitúcii (pozri časť 6.3), alebo sa musí zlikvidovať.

Rekonštituovaný roztok je izotonický.

### Kompatibilita roztoku v i.v. súprave

Po rekonštitúcii vo vhodných rozpúšťadlách sa Dynastat môže podať **len** *i.v.* alebo *i.m.* injekciou, alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %);  
alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom.



Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/02/209/006 – 008

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. januára 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgicko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA: injekčné liekovky s 40 mg**

**TEXT NA ŠKATUĽKE – EU/1/02/209/005**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dynastat 40 mg prášok na injekčný roztok  
parecoxib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parecoxibu, ako 42,36 mg sodnej soli parecoxibu.  
Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je koncentrácia parecoxibu 20 mg/ml. Teda každé 2 ml rekonstituovaného roztoku dodávajú 40 mg parecoxibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež hydrogenufosforečnan disodný, kyselinu fosforečnú a hydroxid sodný.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok

10 injekčných liekoviek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na vnútrožilové alebo vnútro svalové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Rekonstituovaný liek sa má použiť okamžite (do 24 hodín, ak sa pripraví za aseptických podmienok) a nemá sa uchovávať v mrazničke ani v chladničke.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením. Viac informácií o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/209/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dynastat 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE: 40 mg**  
**TEXT PRE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE – EU/1/02/209/005**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Dynastat 40 mg prášok na injekciu  
parecoxib  
i.v. / i.m.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA: 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**

**TEXT NA ŠKATUĽKE – EU/1/02/209/006**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dynastat 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
parecoxib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parecoxibu, ako 42,36 mg sodnej soli parecoxibu. Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je koncentrácia parecoxibu 20 mg/ml. Teda každé 2 ml rekonštituovaného roztoku dodávajú 40 mg parecoxibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež hydrogenufosforečnan disodný, kyselinu fosforečnú a hydroxid sodný.

Ampulka s 2 ml rozpúšťadla obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

1 injekčná liekovka a 1 ampulka s rozpúšťadlom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na vnútrožilové alebo vnútrošvalové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Rekonštituovaný liek sa má použiť okamžite (do 24 hodín, ak sa pripraví za aseptických podmienok) a nemá sa uchovávať v mrazničke ani v chladničke.

#### **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením. Viac informácií o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

#### **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

#### **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/209/006

#### **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

#### **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

#### **15. POKYNY NA POUŽITIE**

#### **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dynastat 40 mg

#### **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

#### **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULKE: 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**

**TEXT NA ŠKATULKE – EU/1/02/209/007**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dynastat 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
parecoxib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parecoxibu, ako 42,36 mg sodnej soli parecoxibu. Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je koncentrácia parecoxibu 20 mg/ml. Teda každé 2 ml rekonstituovaného roztoku dodávajú 40 mg parecoxibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež hydrogenufosforečnan disodný, kyselinu fosforečnú a hydroxid sodný.

Ampulka s 2 ml rozpúšťadla obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

3 injekčné liekovky a 3 ampulky s rozpúšťadlom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na vnútrožilové alebo vnútrošvalové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Rekonštituovaný liek sa má použiť okamžite (do 24 hodín, ak sa pripraví za aseptických podmienok) a nemá sa uchovávať v mrazničke ani v chladničke.

#### **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením. Viac informácií o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

#### **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

#### **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/209/007

#### **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

#### **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

#### **15. POKYNY NA POUŽITIE**

#### **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dynastat 40 mg

#### **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

#### **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA VONKAJŠEJ ŠKATULKE: 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**

**TEXT NA ŠKATULKE – EU/1/02/209/008**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dynastat 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
parecoxib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg parecoxibu, ako 42,36 mg sodnej soli parecoxibu. Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je koncentrácia parecoxibu 20 mg/ml. A tak každé 2 ml rekonstituovaného roztoku dodávajú 40 mg parecoxibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež hydrogenfosforečnan disodný, kyselinu fosforečnú a hydroxid sodný.

Ampulka s 2 ml rozpúšťadla obsahuje chlorid sodný, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

5 injekčných liekoviek a 5 ampuliek s rozpúšťadlom

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na vnútrožilové alebo vnútrošvalové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Rekonštituovaný liek sa má použiť okamžite (do 24 hodín, ak sa pripraví za aseptických podmienok) a nemá sa uchovávať v mrazničke ani v chladničke.

#### **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením. Viac informácií o uchovávaní si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

#### **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

#### **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/02/209/008

#### **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

#### **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

#### **15. POKYNY NA POUŽITIE**

#### **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dynastat 40 mg

#### **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

#### **18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE: 40 mg**

**TEXT PRE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 a  
EU/1/02/209/008**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Dynastat 40 mg prášok na injekciu  
parecoxib  
i.v. / i.m.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA AMPULKE S ROZPÚŠŤADLOM: 2 ml  
TEXT PRE ŠTÍTOK NA AMPULKE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 a EU/1/02/209/008**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre Dynastat 40 mg

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 ml

**6. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Dynastat 40 mg prášok na injekčný roztok parecoxib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dynastat a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dynastat
3. Ako používať Dynastat
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dynastat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Dynastat a na čo sa používa

Dynastat obsahuje liečivo parecoxib.

Dynastat sa používa na krátkodobú liečbu bolesti u dospelých po operácii. Patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú COX-2 inhibítory (je to skratka pre *inhibítory cyklooxygenázy-2*). Bolesť a opuch v organizme niekedy vyvolávajú látky v tele, ktoré sa nazývajú *prostaglandíny*. Dynastat znižuje množstvo týchto prostaglandínov.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dynastat

##### Nepoužívajte Dynastat

- ak ste alergický na parecoxib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste mali závažnú alergickú reakciu (zvlášť závažnú kožnú reakciu) na akýkoľvek liek
- ak ste mali alergickú reakciu na skupinu liekov nazývaných sulfónamidy (napr. niektoré antibiotiká používané na liečbu infekcií)
- ak máte v súčasnosti žalúdočné alebo dvanástorníkové vredy alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- ak ste mali v minulosti alergickú reakciu na kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo na iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID) (napr. ibuprofén) alebo na inhibítory COX-2. Reakcie môžu zahŕňať piskoty pri dýchaní (bronchospazmus), silne upchatý nos, svrbenie kože, vyrážka alebo opuch tváre, pier alebo jazyka, iné alergické reakcie alebo nosové polypy po podaní takýchto liekov
- ak ste tehotná viac ako 6 mesiacov
- ak dojčíte
- ak máte ťažké ochorenie pečene
- ak máte zápalové ochorenie čriev (ulcerózna kolitída alebo Crohnova choroba)
- ak ste prekonali srdcové zlyhanie
- ak máte plánovanú operáciu srdca alebo operáciu na tepnách (vrátane akýchkoľvek zákrokov na vencovitých tepnách)

- ak máte potvrdené srdcové ochorenie a/alebo mozgovocievne ochorenie, napr. ak ste prekonali srdcový infarkt, mŕtvicu, malú cievnu mozgovú príhodu (tranzitórny ischemický atak, TIA) alebo uzavretie ciev privádzajúcich krv do srdca alebo mozgu, alebo operáciu za účelom odstránenia uzavretia cievy alebo jeho premostenia pomocou bypassu
- ak máte alebo ste mali problémy s krvným obehom (ochorenie periférnych tepien)

Pokiaľ máte niektorú z uvedených ťažkostí, injekcia sa vám nemôže podať. **O týchto skutočnostiach okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru.**

### Upozornenia a opatrenia

**Nepoužívajte Dynastat**, ak máte v súčasnosti žalúdočné alebo dvanástorníkové vredy alebo krvácanie do tráviaceho traktu.

**Nepoužívajte Dynastat**, ak máte ťažké ochorenie pečene.

Predtým, ako začnete používať liek Dynastat, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali v minulosti vred, krvácanie alebo perforáciu tráviaceho traktu
- ak užívate kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo iné NSAID (napr. ibuprofén)
- ak fajčíte alebo pijete alkohol
- ak máte cukrovku
- ak máte angínu pectoris, krvné zrazeniny, vysoký krvný tlak alebo zvýšený cholesterol
- ak užívate antitrombocytovú liečbu
- ak trpíte zadržiavaním tekutín (edémy)
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak ste dehydratovaný – môže k tomu dôjsť, ak ste mali hnačku, alebo ste vracali (počas nevoľnosti), alebo ste neboli schopný piť tekutiny
- ak máte infekciu, horúčka sa nemusí prejaviť (pričom horúčka je príznakom infekcie)
- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín/antikoagulanciá podobné warfarínu alebo nové perorálne lieky proti zrážaniu krvi, napr. apixabán, dabigatran a rivaroxabán)
- ak užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napr. prednizón)
- ak užívate lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (napr. sertralín)

Dynastat môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku alebo k zhoršeniu už existujúceho vysokého krvného tlaku, čo môže viesť k zvýšenému počtu vedľajších účinkov spojených s ochoreniami srdca. Váš lekár môže chcieť sledovať váš krvný tlak počas liečby Dynastatom.

### Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov sa nemá podávať Dynastat.

### Iné lieky a Dynastat

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Lieky sa môžu niekedy navzájom ovplyvňovať. Váš lekár vám môže znížiť dávku Dynastatu alebo iných liekov, alebo budete musieť začať užívať iný liek. Je obzvlášť dôležité spomenúť:

- kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo iné protizápalové lieky
- flukonazol – používaný na liečbu hubových infekcií
- ACE inhibítory, angiotenzín II inhibítory, beta-blokátory a diuretiká – používané na vysoký krvný tlak a srdcové ochorenie
- cyklosporín a takrolimus – používané po transplantácii
- warfarín – alebo iné lieky podobné warfarínu používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín vrátane nových liekov ako je apixaban, dabigatran a rivaroxaban
- lítium – používané na liečbu depresie

- rifampicín – používaný na liečbu bakteriálnych infekcií
- antiarytmiká – používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu
- fenytoín a karbamazepín – používané na epilepsiu
- metotrexát – používaný na reumatoidnú artritídu a rakovinu
- diazepam – používaný na utlmovanie a úzkosť
- omeprazol – používaný na liečbu vredov

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

- **Ak ste tehotná alebo sa snažíte otehotnieť**, oznámte to lekárovi. Dynastat sa neodporúča počas prvých 6 mesiacov tehotenstva a Dynastat nesmiete dostávať počas posledných troch mesiacov tehotenstva.
- **Ak dojčíte**, nesmiete užívať Dynastat, pretože malé množstvo Dynastatu sa prenáša do materského mlieka.
- Lieky NSAID vrátane Dynastatu môžu spôsobiť problémy s otehotnením. Ak plánujete otehotnieť alebo ak máte problémy s otehotnením, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak po injekcii cítite závraty alebo únavu, nesmiete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

### **Dynastat obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Dynastat**

Dynastat vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Pred podaním injekcie sa prášok rozpustí a takto pripravený roztok sa podá do žily alebo do svalu. Injekcia sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo do existujúcej intravenózne súpravy (tenká hadička vedúca do žily), alebo sa môže podávať pomaly a hlboko do svalu. Dynastat vám budú podávať iba krátkodobo a len na úľavu od bolesti.

### **Zvyčajná začiatková dávka je 40 mg.**

Môžete dostať ďalšiu dávku – buď 20 mg alebo 40 mg – 6 až 12 hodín po podaní prvej dávky.

**Nesmiete dostať viac ako 80 mg za 24 hodín.**

### **Niektorým ľuďom sa môžu podať nižšie dávky:**

- Ľudia s problémami s pečeňou
- Ľudia s vážnymi problémami s obličkami
- Ľudia nad 65 rokov s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg
- Ľudia užívajúci flukonazol.

**Ak sa Dynastat používa súčasne so silnými liekmi proti bolesti (nazývanými opioidné analgetiká), ako je morfín, bude dávka Dynastatu rovnaká, ako je vysvetlené vyššie.**

**Ak dostanete viac Dynastatu ako máte**, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri odporúčaných dávkach.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

##### **Prestaňte užívať Dynastat a ihneď oznámte vášmu lekárovi:**

- keď sa vám vytvorí vyrážka alebo vred na ktorejkoľvek časti vášho tela (napr. koži, ústach, očiach, tvári, perách alebo jazyku), alebo sa objavia akékoľvek iné znaky alergickej reakcie, ako sú kožná vyrážka, opuch tváre, pier alebo jazyka, ktoré môžu zapríčiniť sipot, ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní – toto sa vyskytuje **zriedkavo**
- keď máte pľuzgieru alebo sa vám odlupuje koža – toto sa vyskytuje **zriedkavo**
- kožné reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek, ale najčastejšie sa vyskytujú v prvom mesiaci liečby; zdá sa, že hlásená miera výskytu týchto udalostí je väčšia u valdekoxibu, lieku príbuzného k parekoxibu, v porovnaní s ostatnými COX-2 inhibítormi
- keď máte žltáčku (vaša koža alebo bielka vašich očí sa zdajú žlté)
- keď máte akékoľvek znaky krvácania do žalúdka alebo čreva, ako sú vylučovanie čiernej alebo krvou sfarbenej stolice alebo vracanie krvi

##### **Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb**

- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)

##### **Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb**

- zmeny vášho krvného tlaku (smerom hore alebo dolu)
- môže sa objaviť bolesť v chrbte
- môže sa objaviť opuch členkov, nôh a chodidiel (zadržiavanie tekutín)
- môžete mať pocit znečítlivenia – vaša koža môže stratiť citlivosť na bolesť a dotyk
- môžete mať vracanie, bolesť žalúdka, nechutenstvo, zápchu, plynatosť, vetry
- výsledky testov môžu vykazovať abnormálnu funkciu obličiek
- môžete mať pocit agitovanosti alebo môžete mať ťažkosti so zaspávaním
- závrat
- existuje riziko málokrvnosti – zmeny v červených krvinkách po operácii, čo môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť
- môžete mať bolesť hrdla alebo ťažkosti s dýchaním (dýchavičnosť)
- môžete mať svrbenie kože
- môžete močiť menej často ako obvykle
- suché lôžko (zápal a bolesť po vytrhnutí zubu)
- zvýšené potenie
- znížené hladiny draslíka vo výsledkoch krvných testov

##### **Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb**

- srdcový infarkt
- existuje riziko mozgovocievneho ochorenia, napríklad mŕtvice alebo tranzitórneho ischemického infarktu (prechodného zníženia toku krvi do mozgu)/malej cievnej mozgovej príhody alebo angíny alebo upchatia ciev vedúcich do srdca alebo mozgu
- krvná zrazenina v pľúcach
- zhoršenie vysokého krvného tlaku
- vredy v tráviacom systéme, dlhodobý návrat žalúdočnej kyseliny
- srdce môže biť pomalšie
- nízky krvný tlak v stoj
- krvné testy môžu vykazovať abnormálnu funkciu pečene
- môžu sa vám ľahšie vytvoriť podliatiny kvôli nízkemu počtu krvných doštičiek
- môže dôjsť ku infekcii chirurgických rán, abnormálny výtok z chirurgických rán
- zmeny sfarbenia kože alebo vytváranie modrín
- komplikácie s liečením kože po operáciách
- vysoké hladiny cukru v krvných testoch
- bolesť v mieste vpichu injekcie alebo reakcia v mieste vpichu injekcie

- vyrážka alebo vznik svrbivej vyrážky (žihľavka)
- anorexia (strata chuti do jedla)
- bolesť kĺbov
- vysoké hladiny enzýmov v krvi pri vyšetreniach krvi, ktoré poukazujú na poškodenie alebo stres v srdci, mozgu alebo svalovom tkanive
- sucho v ústach
- svalová slabosť
- bolesť ucha
- nezvyčajné zvuky v bruchu

#### **Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb**

- vyrážka alebo vred na ktorejkoľvek časti vášho tela (napr. koži, ústach, očiach, tvári, perách alebo jazyku) alebo akékoľvek iné známky alergických reakcií, ako kožná vyrážka, opuch tváre, pier a jazyka, piskoty pri dýchaní, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (môžu byť smrteľné)
- opuch, pľuzgierie alebo odlupovanie kože
- akútne zlyhanie obličiek
- hepatitída (zápal pečene)
- zápal pažeráka (ezofágu)
- zápal podžalúdkovej žľazy (môže viesť k bolesti žalúdka)

#### **Neznáme: nemožno odhadnúť z dostupných údajov**

- zrútenie v dôsledku veľmi nízkeho tlaku krvi
- srdcové zlyhávanie
- zlyhávanie obličiek
- rýchly alebo nepravidelný pulz
- sťažené dýchanie

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dynastat**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením.

Odporúča sa, aby sa Dynastat použil čo najskôr po jeho zmiešaní s rozpúšťadlom, aj keď sa môže uchovávať pri prísnom dodržaní pokynov na konci písomnej informácie pre používateľa.

Injekčný roztok má byť číra, bezfarebná tekutina. **Ak sú v injekčnom roztoku tuhé čiastočky**, alebo ak je prášok alebo roztok sfarbený, roztok sa nesmie použiť.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dynastat obsahuje**

- Liečivo je parekoxib (ako sodná soľ parekoxibu). Každá liekovka obsahuje 40 mg parekoxibu vo forme 42,36 mg sodnej soli parekoxibu. Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je výsledná

koncentrácia parecoxibu 20 mg/ml. Po rekonštitúcii v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) Dynastat obsahuje približne 0,44 mmol sodíka v injekčnej liekovke.

– Ďalšie zložky sú:

hydrogenfosforečnan disodný  
kyselina fosforečná a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá Dynastat a obsah balenia**

Dynastat je dostupný ako biely až sivobiely prášok.

Prášok je balený v bezfarebných sklenených injekčných liekovkách (5 ml) so zátkou, zapečatenou purpurovým vyklápacím uzáverom na hliníkovom tesnení.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko.

Výrobca: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgicko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+ 44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

-----

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

**Dávkovanie.** Odporúčaná dávka je 40 mg podaná intravenózne (*i.v.*) alebo intramuskulárne (*i.m.*), následne sa podľa potreby podáva každých 6 až 12 hodín 20 mg alebo 40 mg, pričom celková dávka nesmie prekročiť 80 mg/deň. Injekcia *i.v.* ako bolus sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo zavedenej *i.v.* súpravy. Injekcia *i.m.* sa musí podávať pomaly a hlboko do svalu.

S liečbou Dynastatom dlhšou ako 3 dni sú obmedzené klinické skúsenosti.

Keďže kardiovaskulárne riziko špecifických inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) sa môže zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa používať najnižšia účinná denná dávka čo najkratšiu možnú dobu.

Po uvedení parekoxibu na trh boli hlásené prípady závažnej hypotenzie krátko po podaní parekoxibu. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli bez ďalších znakov anafylaxie. Lekár má byť pripravený na liečbu závažnej hypotenzie.

**Liek sa podáva intramuskulárnou (*i.m.*) alebo intravenóznou (*i.v.*) injekciou.** Injekcia *i.m.* sa má podávať pomaly a hlboko do svalu a injekcia *i.v.* ako bolus sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo do zavedenej *i.v.* súpravy.

### **Iné podanie ako *i.v.* alebo *i.m.***

Iné spôsoby podania ako *i.v.* a *i.m.* (napr. intraartikulárny, intratekálny) neboli študované a nemajú sa používať.

### **Rozpúšťadlá na rekonštitúciu**

**Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.** Má sa rozpustiť len v jednom z nasledujúcich roztokov:

- injekčnom/infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- injekčnom/infúznom roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %).

Nasledujúce roztoky sa **nemôžu** použiť na rekonštitúciu:

- Použitie Ringerovho injekčného roztoku s laktátom alebo glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom na rekonštitúciu spôsobuje precipitáciu parekoxibu z roztoku, a preto sa takéto rozpúšťadlá **neodporúčajú**.
- Použitie sterilnej vody na injekciu sa neodporúča, nakoľko výsledný roztok **nie je** izotonický.

### **Postup rekonštitúcie**

**Pri rozpustení lyofilizovaného parekoxibu (ako sodnej soli parekoxibu) dodržiavajte aseptický postup.**

*40 mg injekčná liekovka:* Odstráňte purpurové vyklápacie viečko zo strednej časti gumovej zátky na injekčnej liekovke s 40 mg parekoxibu. Sterilnou ihlou a striekačkou natiahnite 2 ml vhodného rozpúšťadla a ihlou prepichnete strednú časť gumovej zátky a pridajte rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s 40 mg parekoxibu v injekčnej liekovke.

Pred použitím sa **musí prášok úplne rozpustiť** pomocou jemného krúživého pohybu a liek po rozpustení skontrolovať.

**Pripravený roztok sa nesmie použiť**, ak je sfarbený alebo zakalený, alebo ak sa v ňom zistí prítomnosť tuhých častíc.

**Celý obsah injekčnej liekovky sa musí spotrebovať na jednorazové podanie. Ak je potrebná dávka nižšia ako 40 mg, nadbytočný liek sa musí vyhodiť.**

**Kompatibilita roztoku v *i.v.* súprave**

Precipitácia môže nastať, keď sa Dynastat kombinuje v roztoku s inými liekmi, a preto sa Dynastat nesmie miešať s akýmkoľvek iným liekom, či už počas rekonštitúcie alebo injekčného podania. U tých pacientov, kde sa má použiť tá istá *i.v.* súprava na aplikáciu ďalšieho lieku, sa táto súprava musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou.

**Po rekonštitúcii** vhodnými rozpúšťadlami sa Dynastat môže aplikovať **len** *i.v.* alebo *i.m.* alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej nasledujúci:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom.

**Neodporúča sa** injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy s glukózou 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom alebo iných *i.v.* tekutín, ktoré nie sú uvedené v tejto časti, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

**Roztok je len na jednorazové použitie a nesmie sa uchovávať v chladničke ani v mrazničke.**

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku bola stanovená až na 24 hodín pri 25 °C. Preto sa má 24 hodín považovať za maximálny čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku. Z dôvodu dôležitosti rizika mikrobiálnej infekcie injekčných liekov sa má však rekonštituovaný roztok použiť okamžite po rekonštitúcii, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Pri nedodržaní týchto požiadaviek je čas skladovania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 12 hodín pri 25 °C.

## Písomná informácia pre používateľa

### Dynastat 40 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok parecoxib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dynastat a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dynastat
3. Ako používať Dynastat
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dynastat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Dynastat a na čo sa používa

Dynastat obsahuje liečivo parecoxib.

Dynastat sa používa na krátkodobú liečbu bolesti u dospelých po operácii. Patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú COX-2 inhibítory (je to skratka pre *inhibítory cyklooxygenázy-2*). Bolesť a opuch v organizme niekedy vyvolávajú látky v tele, ktoré sa nazývajú *prostaglandíny*. Dynastat znižuje množstvo týchto prostaglandínov.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dynastat

##### Nepoužívajte Dynastat

- ak ste alergický na parecoxib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste mali závažnú alergickú reakciu (zvlášť závažnú kožnú reakciu) na akýkoľvek liek
- ak ste mali alergickú reakciu na skupinu liekov nazývaných sulfónamidy (napr. niektoré antibiotiká používané na liečbu infekcií)
- ak máte v súčasnosti žalúdočné alebo dvanástorníkové vredy alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev
- ak ste mali v minulosti alergickú reakciu na kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo na iné nesteroidové antiflogistiká (NSAID) (napr. ibuprofén) alebo na inhibítory COX-2. Reakcie môžu zahŕňať piskoty pri dýchaní (bronchospazmus), silne upchatý nos, svrbenie kože, vyrážka alebo opuch tváre, pier alebo jazyka, iné alergické reakcie alebo nosové polypy po podaní takýchto liekov
- ak ste tehotná viac ako 6 mesiacov
- ak dojčíte
- ak máte ťažké ochorenie pečene
- ak máte zápalové ochorenie čriev (ulcerózna kolitída alebo Crohnova choroba)
- ak ste prekonali srdcové zlyhanie
- ak máte plánovanú operáciu srdca alebo operáciu na tepnách (vrátane akýchkoľvek zákrokov na vencovitých tepnách)
- ak máte potvrdené srdcové ochorenie a/alebo mozgovocievne ochorenie, napr. ak ste prekonali srdcový infarkt, mŕtvicu, malú cievnu mozgovú príhodu (tranzitórny ischemický atak, TIA)

- alebo uzavretie ciev privádzajúcich krv do srdca alebo mozgu, alebo operáciu za účelom odstránenia uzavretia cievy alebo jeho premostenia pomocou bypassu
- ak máte alebo ste mali problémy s krvným obehom (ochorenie periférnych tepien)

Pokiaľ máte niektorú z uvedených ťažkostí, injekcia sa vám nemôže podať. **O týchto skutočnostiach okamžite informujte lekára alebo zdravotnú sestru.**

### Upozornenia a opatrenia

**Nepoužívajte Dynastat**, ak máte ťažké ochorenie pečene.

Predtým, ako začnete používať liek Dynastat, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali v minulosti vred, krvácanie alebo perforáciu tráviaceho traktu
- **Nepoužívajte Dynastat**, ak máte v súčasnosti žalúdočné alebo dvanástorníkové vredy alebo krvácanie do tráviaceho traktu.
- ak užívate kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo iné NSAID (napr. ibuprofén)
- ak fajčíte alebo pijete alkohol
- ak máte cukrovku
- ak máte angínu pectoris, krvné zrazeniny, vysoký krvný tlak alebo zvýšený cholesterol
- ak užívate antitrombocytárnu liečbu
- ak trpíte zadržiavaním tekutín (edémy)
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak ste dehydratovaný – môže k tomu dôjsť, ak ste mali hnačku, alebo ste vracali (počas nevoľnosti), alebo ste neboli schopný piť tekutiny
- ak máte infekciu, horúčka sa nemusí prejavíť (pričom horúčka je príznakom infekcie)
- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín/antikoagulancia podobné warfarínu alebo nové perorálne lieky proti zrážaniu krvi, napr. apixabán, dabigatran a rivaroxabán)
- ak užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napr. prednizón)
- ak užívate lieky na liečbu depresie nazývané selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (napr. sertralín)

Dynastat môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku alebo k zhoršeniu už existujúceho vysokého krvného tlaku, čo môže viesť k zvýšenému počtu vedľajších účinkov spojených s ochoreniami srdca. Váš lekár môže chcieť sledovať váš krvný tlak počas liečby Dynastatom.

### Deti a dospievajúci

Deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov sa nemá podávať Dynastat.

### Iné lieky a Dynastat

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**. Lieky sa môžu niekedy navzájom ovplyvňovať. Váš lekár vám môže znížiť dávku Dynastatu alebo iných liekov, alebo budete musieť začať užívať iný liek. Je obzvlášť dôležité spomenúť:

- kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) alebo iné protizápalové lieky
- flukonazol – používaný na liečbu hubových infekcií
- ACE inhibítory, angiotenzín-II inhibítory, beta-blokátory a diuretiká – používané na vysoký krvný tlak a srdcové ochorenie
- cyklosporín a takrolimus – používané po transplantácii
- warfarín – alebo iné lieky podobné warfarínu používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín vrátane nových liekov ako je apixaban, dabigatran a rivaroxaban
- lítium – používané na liečbu depresie
- rifampicín – používaný na liečbu bakteriálnych infekcií
- antiarytmiká – používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu
- fenytoín a karbamazepín – používané na epilepsiu

- metotrexát – používaný na reumatoidnú artritídu a rakovinu
- diazepam – používaný na utlmovanie a úzkosť
- omeprazol – používaný na liečbu vredov

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

- **Ak ste tehotná alebo sa snažíte otehotnieť**, oznámte to lekárovi. Dynastat sa neodporúča počas prvých 6 mesiacov tehotenstva a Dynastat nesmiete dostávať počas posledných troch mesiacov tehotenstva.
- **Ak dojčíte**, nesmiete užívať Dynastat, pretože malé množstvo Dynastatu sa prenáša do materského mlieka.
- Lieky NSAID vrátane Dynastatu môžu spôsobiť problémy s otehotnením. Ak plánujete otehotnieť alebo ak máte problémy s otehotnením, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak po injekcii cítite závraty alebo únavu, nesmiete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

### **Dynastat obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Dynastat**

Dynastat vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Pred podaním injekcie sa prášok rozpustí a takto pripravený roztok sa podá do žily alebo do svalu. Injekcia sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo do existujúcej intravenózneho súpravy (tenká hadička vedúca do žily), alebo sa môže podávať pomaly a hlboko do svalu. Dynastat vám budú podávať iba krátkodobo a len na úľavu od bolesti.

### **Zvyčajná úvodná dávka je 40 mg.**

Môžete dostať ďalšiu dávku – buď 20 mg alebo 40 mg – 6 až 12 hodín po podaní prvej dávky.

### **Nesmiete dostať viac ako 80 mg za 24 hodín.**

### **Niektorým ľuďom sa môžu podať nižšie dávky:**

- Ľudia s problémami s pečeňou
- Ľudia s vážnymi problémami s obličkami
- Ľudia nad 65 rokov s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg
- Ľudia užívajúci flukonazol.

### **Ak sa Dynastat používa súčasne so silnými liekmi proti bolesti (nazývanými opioidné analgetiká), ako je morfín, bude dávka Dynastatu rovnaká, ako je vysvetlené vyššie.**

Ak dostanete viac Dynastatu ako máte, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené pri odporúčaných dávkach.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

##### **Prestaňte užívať Dynastat a ihneď oznámte vášmu lekárovi:**

- keď sa vám vytvorí vyrážka alebo vred na ktorejkoľvek časti vášho tela (napr. koži, ústach, očiach, tvári, perách alebo jazyku), alebo sa objavia akékoľvek iné znaky alergickej reakcie, ako sú kožná vyrážka, opuch tváre, pier alebo jazyka, ktoré môžu zapríčiniť sipot, ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní – toto sa vyskytuje **zriedkavo**
- keď máte pľuzgieru alebo sa vám odlupuje koža – toto sa vyskytuje **zriedkavo**
- kožné reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek, ale najčastejšie sa vyskytujú v prvom mesiaci liečby; zdá sa, že hlásená miera výskytu týchto udalostí je väčšia u valdecoxibu, lieku príbuzného k parecoxibu, v porovnaní s ostatnými COX-2 inhibítormi
- keď máte žltáčku (vaša koža alebo bielka vašich očí sa zdajú žlté)
- keď máte akékoľvek znaky krvácania do žalúdka alebo čreva, ako sú vylučovanie čiernej alebo krvou sfarbenej stolice alebo vracanie krvi

##### **Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb**

- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)

##### **Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb**

- zmeny vášho krvného tlaku (smerom hore alebo dolu)
- môže sa objaviť bolesť v chrbte
- môže sa objaviť opuch členkov, nôh a chodidiel (zadržiavanie tekutín)
- môžete mať pocit znecitlivenia – vaša koža môže stratiť citlivosť na bolesť a dotyk
- môžete mať vracanie, bolesť žalúdka, nechutenstvo, zápchu, plynatosť, vetry
- výsledky testov môžu vykazovať abnormálnu funkciu obličiek
- môžete mať pocit agitovanosti alebo môžete mať ťažkosti so zaspávaním
- závrat
- existuje riziko málokrvnosti – zmeny v červených krvinkách po operácii, čo môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť
- môžete mať bolesť hrdla alebo ťažkosti s dýchaním (dýchavičnosť)
- môžete mať svrbenie kože
- môžete močiť menej často ako obvykle
- suché lôžko (zápal a bolesť po vytrhnutí zubu)
- zvýšené potenie
- znížené hladiny draslíka vo výsledkoch krvných testov

##### **Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb**

- srdcový infarkt
- existuje riziko mozgovocievneho ochorenia, napríklad mŕtvice alebo tranzitórneho ischemického infarktu (prechodného zníženia toku krvi do mozgu)/malej cievnej mozgovej príhody alebo angíny alebo upchatia ciev vedúcich do srdca alebo mozgu
- krvná zrazenina v pľúcach
- zhoršenie vysokého krvného tlaku
- vredy v tráviacom systéme, dlhodobý návrat žalúdočnej kyseliny
- srdce môže biť pomalšie
- nízky krvný tlak v stoj
- krvné testy môžu vykazovať abnormálnu funkciu pečene
- môžu sa vám ľahšie vytvoriť podliatiny kvôli nízkemu počtu krvných doštičiek
- môže dôjsť ku infekcii chirurgických rán, abnormálny výtok z chirurgických rán
- zmeny sfarbenia kože alebo vytváranie modrín
- komplikácie s liečením kože po operáciách
- vysoké hladiny cukru v krvných testoch
- bolesť v mieste vpichu injekcie alebo reakcia v mieste vpichu injekcie

- vyrážka alebo vznik svrbivej vyrážky (žihľavka)
- anorexia (strata chuti do jedla)
- bolesť kĺbov
- vysoké hladiny enzýmov v krvi pri vyšetreniach krvi, ktoré poukazujú na poškodenie alebo stres v srdci, mozgu alebo svalovom tkanive
- sucho v ústach
- svalová slabosť
- bolesť ucha
- nezvyčajné zvuky v bruchu

#### **Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb**

- vyrážka alebo vred na ktorejkoľvek časti vášho tela (napr. koži, ústach, očiach, tvári, perách alebo jazyku) alebo akékoľvek iné známky alergických reakcií, ako kožná vyrážka, opuch tváre, pier a jazyka, piskoty pri dýchaní, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (môžu byť smrteľné)
- opuch, pľuzgierie alebo odlupovanie kože
- akútne zlyhanie obličiek
- hepatitída (zápal pečene)
- zápal pažeráka (ezofágu)
- zápal podžalúdkovej žľazy (môže viesť k bolesti žalúdka)

#### **Neznáme: nemožno odhadnúť z dostupných údajov**

- zrútenie v dôsledku veľmi nízkeho tlaku krvi
- srdcové zlyhávanie
- zlyhávanie obličiek
- rýchly alebo nepravidelný pulz
- sťažené dýchanie

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Dynastat**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred rozpustením.

Odporúča sa, aby sa Dynastat použil čo najskôr po jeho zmiešaní s rozpúšťadlom, aj keď sa môže uchovávať pri prísnom dodržaní pokynov na konci písomnej informácie pre používateľa.

Injekčný roztok má byť číra, bezfarebná tekutina. **Ak sú v injekčnom roztoku tuhé čiastočky**, alebo ak je prášok alebo roztok sfarbený, liek sa nesmie použiť.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Dynastat obsahuje**

- Liečivo je parekoxib (ako sodná soľ parekoxibu). Každá liekovka obsahuje 40 mg parekoxibu vo forme 42,36 mg sodnej soli parekoxibu. Po rekonštitúcii s 2 ml rozpúšťadla je výsledná

koncentrácia 20 mg/ml parekoxibu . Po rekonštitúcii v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) Dynastat obsahuje približne 0,44 mmol sodíka v injekčnej liekovke.

- Ďalšie zložky sú:

*Prášok*

hydrogenfosforečnan disodný

kyselina fosforečná a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH).

*Rozpúšťadlo*

chlorid sodný

kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)

voda na injekciu

### **Ako vyzerá Dynastat a obsah balenia**

Dynastat je dostupný ako biely až sivobiely prášok.

Prášok je balený v bezfarebných sklenených injekčných liekovkách (5 ml) so zátkou, zapečatenou purpurovým vyklápacím uzáverom na hliníkovom tesnení.

Rozpúšťadlo je balené v bezfarebných neutrálnych sklenených ampulkách (2 ml)

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko.

Výrobca: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgicko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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



**España**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

-----

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

**Dávkovanie.** Odporúčaná dávka je 40 mg podaná intravenózne (*i.v.*) alebo intramuskulárne (*i.m.*), následne sa podľa potreby podáva každých 6 až 12 hodín 20 mg alebo 40 mg, pričom celková dávka nesmie prekročiť 80 mg/deň. Injekcia *i.v.* ako bolus sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo zavedenej *i.v.* súpravy. Injekcia *i.m.* sa musí podávať pomaly a hlboko do svalu.

S liečbou Dynastatom dlhšou ako 3 dni sú obmedzené klinické skúsenosti.

Keďže kardiovaskulárne riziko špecifických inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) sa môže zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa používať najnižšia účinná denná dávka čo najkratšiu možnú dobu.

Po uvedení parekoxibu na trh boli hlásené prípady závažnej hypotenzie krátko po podaní parekoxibu. Niektoré z týchto prípadov sa vyskytli bez ďalších znakov anafylaxie. Lekár má byť pripravený na liečbu závažnej hypotenzie.

**Liek sa podáva intramuskulárnou (*i.m.*) alebo intravenóznou (*i.v.*) injekciou.** Injekcia *i.m.* sa má podávať pomaly a hlboko do svalu a injekcia *i.v.* ako bolus sa môže podať rýchlo a priamo do žily alebo do zavedenej *i.v.* súpravy.

### **Iné podanie ako *i.v.* alebo *i.m.***

Iné spôsoby podania ako *i.v.* a *i.m.* (napr. intraartikulárny, intratekálny) neboli študované a nemajú sa používať.

### **Rozpúšťadlá na rekonštitúciu**

**Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.** Má sa rozpustiť len v jednom z nasledujúcich roztokov:

- injekčnom/infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúznom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- injekčnom/infúznom roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %).

Nasledujúce roztoky sa **nemôžu** použiť na rekonštitúciu:

- Použitie Ringerovho injekčného roztoku s laktátom alebo glukózy 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom na rekonštitúciu spôsobuje precipitáciu parekoxibu z roztoku, a preto sa takéto rozpúšťadlá **neodporúčajú**.
- Použitie sterilnej vody na injekciu sa neodporúča, nakoľko výsledný roztok **nie je** izotonický.

### **Postup rekonštitúcie**

**Pri rozpustení lyofilizovaného parekoxibu (ako sodnej soli parekoxibu) dodržiavajte aseptický postup.**

*40 mg injekčná liekovka:* Odstráňte purpurové vyklápacie viečko zo strednej časti gumovej zátky na injekčnej liekovke s 40 mg parekoxibu. Sterilnou ihlou a striekačkou natiahnite 2 ml vhodného rozpúšťadla a ihlou prepichnete strednú časť gumovej zátky a pridajte rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s 40 mg parekoxibu v injekčnej liekovke.

Pred použitím sa **musí prášok úplne rozpustiť** pomocou jemného krúživého pohybu a liek po rozpustení skontrolovať.

**Pripravený roztok sa nesmie použiť**, ak je sfarbený alebo zakalený, alebo ak sa v ňom zistí prítomnosť tuhých častíc.

**Celý obsah injekčnej liekovky sa musí spotrebovať na jednorazové podanie. Ak je potrebná dávka nižšia ako 40 mg, nadbytočný liek sa musí vyhodiť.**

**Kompatibilita roztoku v *i.v.* súprave**

Precipitácia môže nastať, keď sa Dynastat kombinuje v roztoku s inými liekmi, a preto sa Dynastat nesmie miešať s akýmkoľvek iným liekom, či už počas rekonštitúcie alebo injekčného podania. U tých pacientov, kde sa má použiť tá istá *i.v.* súprava na aplikáciu ďalšieho lieku, sa táto súprava musí pred a po injekcii Dynastatu dostatočne prepláchnuť roztokom so známou kompatibilitou.

**Po rekonštitúcii** vhodnými rozpúšťadlami sa Dynastat môže aplikovať **len** *i.v.* alebo *i.m.* alebo pridať do *i.v.* súpravy privádzajúcej nasledujúci:

- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %);
- injekčný/infúzny roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukózy 50 mg/ml (5 %); alebo
- Ringerov injekčný roztok s laktátom.

**Neodporúča sa** injekcia do zavedenej *i.v.* súpravy s glukózou 50 mg/ml (5 %) v Ringerovom injekčnom roztoku s laktátom alebo iných *i.v.* tekutín, ktoré nie sú uvedené v tejto časti, pretože to môže spôsobiť precipitáciu z roztoku.

**Roztok je len na jednorazové použitie a nesmie sa uchovávať v chladničke ani v mrazničke.**

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku bola stanovená až na 24 hodín pri 25 °C. Preto sa má 24 hodín považovať za maximálny čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku. Z dôvodu dôležitosti rizika mikrobiálnej infekcie injekčných liekov sa má však rekonštituovaný roztok použiť okamžite po rekonštitúcii, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Pri nedodržaní týchto požiadaviek je čas skladovania počas používania a podmienky uchovávania pred použitím na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 12 hodín pri 25 °C.