

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dynastat 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba (v obliki 42,36 mg natrijevega parekoksibata). Koncentracija parekoksiba po rekonstituciji je 20 mg/ml. 2 ml rekonstituiranega praška vsebuje 40 mg parekoksiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek.

Po rekonstituciji z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida vsebuje zdravilo Dynastat približno 0,44 mmol natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje)
bel ali belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno zdravljenje pooperacijske bolečine pri odraslih.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2), mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg, intravensko (i.v.) ali intramuskularno (i.m.), ter nato vsakih 6 do 12 ur 20 mg ali 40 mg, glede na potrebo, vendar ne več kot 80 mg/dan.

Kardiovaskularno tveganje zaradi specifičnih zaviralcev COX-2 se pri večjih odmerkih in daljši izpostavljenosti lahko poveča, zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom. Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba opioidnih analgetikov

Opioidne analgetike lahko uporabljamo hkrati s parekoksibom, odmerjanje pa mora biti takšno, kot je opisano v zgornjem odstavku. V vseh kliničnih ocenjevanjih so parekoksib uporabljali v določenih časovnih presledkih, opioide pa po potrebi.

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka praviloma ni treba prilagajati; če pa tehtajo manj kot 50 kg, pa je treba zdravljenje kljub temu začeti s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat, maksimalni dnevni odmerek pa zmanjšati na 40 mg (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena ≥ 10 po Child-Pughu) ni, zato je zdravilo pri njih kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter (ocena od 5 do 6 po Child-Pughu) odmerka praviloma ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) pa je treba zdravljenje začeti previdno in s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat; maksimalni dnevni odmerek je treba zmanjšati na 40 mg.

Ledvična okvara

Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolnikom, nagnjenim k zastoju tekočine, je treba parekoksib uvesti v najmanjšem priporočenem odmerku (20 mg), bolnikovo delovanje ledvic pa je treba natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Glede na farmakokinetiko, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–80 ml/min), odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost parekoksiba pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Parekoksiba se zato pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Način uporabe

Intravensko bolusno injekcijo se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot. Intramuskularno injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Če zdravilo Dynastat kombiniramo v raztopini z drugimi zdravili, lahko pride do precipitacije, zato zdravila Dynastat ne smemo mešati z drugimi zdravili niti med rekonstitucijo niti med injiciranjem. Če se pri bolniku uporablja ista intravenska pot za injiciranje drugih zdravil, je treba pot pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem ustrezno sprati z raztopino, za katero je znano, da je kompatibilna.

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom smemo zdravilo Dynastat injicirati **samo** intravensko ali intramuskularno, ali v intravensko pot, po kateri teče:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje;
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Injiciranje v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje ali kakšna druga intravenska tekočina, ki ni navedena v tem poglavju, **ni priporočljivo**, ker lahko povzroči precipitacijo iz raztopine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza kakršnekoli resne alergijske reakcije na zdravila, zlasti kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma, sindroma reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), toksične epidermalne nekrolize, multiformnega eritema ali bolniki z znano preobčutljivostjo na sulfonamide (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

Aktivna peptična razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Bolniki, ki so po uporabi acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), vključno z zaviralci COX-2, doživeli bronhospazem, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotičen edem, urtikarijo ali druge alergijske reakcije.

Tretje trimesečje nosečnosti in obdobje dojenja (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Huda okvara jeter (albumin v serumu < 25 g/l ali ocena ≥ 10 po Child-Pughu).

Vnetna črevesna bolezen.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).

Zdravljenje pooperacijske bolečine po CABG (operativna vstavitev presadka koronarnega obvoda) (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Potrjena ishemična srčna bolezen, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Dynastat so preučevali pri stomatoloških, ortopedskih in ginekoloških (predvsem histerektomiji) operacijah in obvodni operaciji koronarnih arterij. Izkušnje pri drugih vrstah operacij, npr. gastrointestinalnih in uroloških, so omejene (glejte poglavje 5.1).

Drugih načinov aplikacije, z izjemo intravenskega ali intramuskularnega (npr. intraartikularna, intratekalna aplikacija), niso preučevali in se jih ne sme uporabljati.

Zaradi možnosti številnejših neželenih učinkov pri večjih odmerkih parekoksiba, drugih zaviralcev COX-2 in nesteroidnih protivnetnih zdravil, je treba bolnike, ki dobivajo parekoksib, po zvečanju odmerka ponovno pregledati in v primeru, da se učinkovitost ne zveča, pretehtati druge terapijske možnosti (glejte poglavje 4.2). Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo (glejte poglavje 5.1).

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema, opisanega spodaj, je treba izvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja s parekoksibom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Srce in ožilje

Dolgotrajna uporaba zaviralcev COX-2 je bila povezana s povečanim tveganjem za srčnožilne in trombotične neželene dogodke. Natančna velikost tveganja, povezanega z uporabo enkratnega odmerka, ni bila ugotovljena, prav tako pa ni bilo ugotovljeno natančno trajanje zdravljenja, ki je povezano s povečanim tveganjem.

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje) lahko zdravimo s parekoksibom le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja specifičnih kliničnih simptomov, je treba ustrezno ukrepati in razmisliti o prekinitvi zdravljenja s parekoksibom. Zdravilo Dynastat, razen v študijo operacij obvodov koronarne arterije (CABG – *coronary artery bypass graft*), ni bilo vključeno v nobeno drugo študijo kardiovaskularnih kirurških postopkov revaskularizacije. Študije drugih tipov operacijskih posegov, razen postopkov CABG, so vključevale le bolnike s kliničnim statusom Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA - *American Society of Anaesthesiology*), razreda I-III.

Acetilsalicilna kislina in druga nesteroidna protivnetna zdravila

Ker zaviralci COX-2 nimajo antiagregacijskega delovanja, niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino v profilaksi kardiovaskularnih trombemboličnih bolezni. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo ukiniti (glejte poglavje 5.1). Pri sočasni uporabi zdravila Dynastat in varfarina ali drugih peroralnih antikoagulantov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5). Sočasni uporabi parekoksiba z ostalimi ne-aspirinskimi NSAID se je treba izogibati.

Zdravilo Dynastat lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja (glejte poglavje 5.1). Pri posameznikih so v zvezi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in v nekliničnih študijah z zdravilom Dynastat opisali poslabšanje okužbe mehkih tkiv (glejte poglavje 5.3). Kirurškim bolnikom, zdravljenim z zdravilom Dynastat, je treba iz previdnosti nadzirati operacijsko rano glede prisotnosti znakov okužbe.

Prebavila

Pri bolnikih, zdravljenih s parekoksibom, so se pojavili zapleti v zgornjih prebavilih (perforacije, ulkusi ali krvavitve), ki so imeli v nekaterih primerih smrten izid. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jih ob uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih, pri starejših, pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil, npr. razjedami ali krvavitvami v prebavilih, ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo acetilsalicilno kislino. Ta razred NSAID je povezan s pogostejšimi gastrointestinalnimi zapleti tudi pri sočasni uporabi z glukokortikoidi, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina, drugimi antiagregacijskimi zdravili, drugimi NSAID ali pri bolnikih, ki uživajo alkohol. Tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi gastrointestinalni zapleti), se še dodatno poveča, kadar se parekoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (celo pri majhnih odmerkih).

Kožne reakcije

V študijah v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib, poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom in Stevens-Johnsonovim sindromom (nekateri s smrtnim izidom). Dodatno so v študijah v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli valdekoksib (aktivni presnovek parekoksiba), poročali o toksični epidermalni nekrolizi s smrtnim izidom; pojava le-teh ni mogoče izključiti pri uporabi parekoksiba (glejte poglavje 4.8). Glede na druge hude kožne reakcije, o katerih so poročali pri izpostavljenosti celekoksibu in valdekoksibu, se pri izpostavljenosti parekoksibu lahko pojavi sindrom DRESS. Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja; v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja.

Zdravniki morajo izvajati ustrezne ukrepe za nadzor kakršnihkoli resnih kožnih reakcij med zdravljenjem, npr. z dodatnimi kontrolami bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo o vsaki novonastali kožni spremembi takoj obvestiti zdravnika.

Parekoksib je treba ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti. Znano je, da se med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, in tudi drugih zdravil pojavljajo resne kožne reakcije. Toda, kot kaže, je opisani delež resnih kožnih reakcij večji pri valdekoksibu (aktivnem presnovku parekoksiba) kot pri drugih selektivnih zaviralcih COX-2. Pri bolnikih z anamnezo alergije na sulfonamid obstaja večje tveganje za pojav kožnih reakcij (glejte poglavje 4.3). Tveganje za pojav resnih kožnih reakcij je lahko prisotno tudi pri bolnikih, ki nimajo alergije na sulfonamid v anamnezi.

Preobčutljivost

Med izkušnjami z valdekoksibom in parekoksibom so v obdobju trženja poročali o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksa in angioedem) (glejte poglavje 4.8). Nekaj od teh reakcij se je pojavilo pri bolnikih, ki so imeli reakcije alergijskega tipa na sulfonamide (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s parekoksibom je treba prekiniti ob prvih znakih preobčutljivosti.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih hude hipotenzije, ki se je pojavila kmalu po aplikaciji parekoksiba. V nekaterih primerih ni bilo drugih znakov anafilakse. Zdravnik naj bo pripravljen na zdravljenje hude hipotenzije.

Zastajanje tekočine, edemi, ledvica

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so jemali parekoksib, opazili zastajanje tekočine in edeme. Zato je treba parekoksib uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca, obstoječim edemom ali drugimi boleznimi, ki povzročijo nagnjenost k zastajanju tekočine, ali ki se poslabšajo z zastajanjem tekočine, vključno z bolniki, ki

dobivajo diuretike ali jih sicer ogroža hipovolemija. Če obstajajo klinični dokazi za poslabšanje stanja teh bolnikov, je treba izvesti ustrezne ukrepe, vključno s prekinitvijo zdravljenja s parekoksibom.

Med študijami v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib, poročali o akutni odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Ker lahko zavrtje sinteze prostaglandinov poslabša delovanje ledvic in povzroči zastajanje tekočine, je treba zdravilo Dynastat uporabljati previdno pri bolnikih z oslabelem delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2) ali hipertenzijo ali oslabelem delovanjem srca, jeter ali drugimi stanji, ki povečujejo zastajanje tekočine.

Pri dehidriranih bolnikih je med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Dynastat potrebna previdnost. Te bolnike je priporočljivo najprej rehidrirati in šele nato začeti zdravljenje z zdravilom Dynastat.

Hipertenzija

Kot vsa nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs) lahko tudi parekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji pojavnosti srčnožilnih dogodkov. Parekoksib je treba pri bolnikih s hipertenzijo uporabljati previdno. Med uvedbo in ves čas zdravljenja s parekoksibom je treba natančno nadzirati krvni tlak. Če krvni tlak občutno naraste, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Okvara jeter

Zdravilo Dynastat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Uporaba s peroralnimi antikoagulanti

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in peroralnih antikoagulantov poveča tveganje za krvavitve. Med peroralne antikoagulate uvrščamo peroralne antikoagulate varfarinskega/kumarinskega tipa in novejšje peroralne antikoagulate (npr. apiksaban, dabigatran in rivaroksaban) (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Pri bolnikih, ki prejema varfarin ali druge antikoagulate, je treba nadzirati antikoagulantno zdravljenje, zlasti v prvih nekaj dneh po uvedbi zdravila Dynastat, saj imajo ti bolniki povečano tveganje za hemoragične zaplete. Zato je pri bolnikih, ki dobivajo peroralne antikoagulate, treba natančno nadzirati protrombinski čas oz. INR, zlasti v prvih dneh po začetku zdravljenja s parekoksibom ali spremembi njegovega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Dynastat ne vpliva na zavrtje agregacije trombocitov ali čas krvavitev, povezanih z acetilsalicilno kislino. Klinične študije kažejo, da je zdravilo Dynastat mogoče uporabljati hkrati z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline (≤ 325 mg). V predloženih študijah so (tako kot velja za druga nesteroidna protivnetna zdravila) ugotovili večje tveganje za razjede in druge zaplete na prebavilih, če je bil parekoksib uporabljen z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline, kot če je bil uporabljen sam (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba parekoksiba in heparina ni vplivala na farmakodinamiko heparina (aktivirani delni tromboplastinski čas) v primerjavi z dajanjem samega heparina.

Zaviralni učinek nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2, na prostaglandine lahko zmanjša učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE - angiotensin converting enzyme), antagonistov angiotenzina II, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diuretikov. To medsebojno delovanje je treba upoštevati pri bolnikih, ki parekoksib prejema sočasno z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diuretiki.

Pri starejših bolnikih s hipovolemijo (vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki), ali z zmanjšanim delovanjem ledvic, lahko sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi

zaviralci COX-2, z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II povzroči nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Pri sočasni uporabi navedenih zdravil je zato potrebna previdnost. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Na začetku sočasnega zdravljenja in občasno tudi kasneje je treba oceniti potrebo po spremljanju ledvične funkcije.

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in ciklosporina ali takrolimusa naj bi povečala nefrotoksični učinek ciklosporina in takrolimusa zaradi učinka nesteroidnih protivnetnih zdravil na ledvične prostaglandine. Med sočasno uporabo parekoksiba s katerim od teh zdravil je treba nadzirati delovanje ledvic.

Zdravilo Dynastat se lahko uporablja sočasno z opioidnimi analgetiki. V kliničnih preskušanjih se je dnevna potreba po opioidih PP (PP – po potrebi) pomembno zmanjšala, če so bili uporabljeni sočasno s parekoksibom.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko parekoksiba (ali njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba)

Parekoksib se hitro hidrolizira v aktivni presnovek valdekoksib. Študije so pokazale, da presnova valdekoksiba pri ljudeh poteka pretežno s pomočjo izoencimov CYP3A4 in 2C9.

Plazemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) valdekoksibu se je med sočasno uporabo flukonazola (ki zavira predvsem CYP2C9) povečala (AUC za 62 % in C_{max} za 19 %); kar kaže, da je treba pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, odmerek parekoksiba zmanjšati.

Plazemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) valdekoksibu se je med sočasno uporabo ketokonazola (zaviralca CYP3A4) povečala (AUC za 38 % in C_{max} za 24 %), vendar bolnikom, ki prejemajo ketokonazol, odmerka praviloma ni treba prilagajati.

Učinek indukcije encimov ni raziskan. Presnova valdekoksiba se lahko poveča pri sočasni uporabi induktorjev encimov, kakršni so rifampicin, fenitoin, karbamazepin ali deksametazon.

Vpliv parekoksiba (ali njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba) na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravljenje z valdekoksibom (40 mg dvakrat na dan 7 dni) je povzročilo 3-kratno povečanje koncentracije dekstrometorfana (substrata CYP2D6) v plazmi. Zato je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravila Dynastat in zdravil, ki se presnavljajo pretežno s CYP2D6 in imajo ozko terapevtsko območje (npr. flekainid, propafenon, metoprolol).

Plazemska izpostavljenost omeprazolu (substratu CYP2C19) v odmerku 40 mg enkrat na dan se je po 7-dnevni uporabi valdekoksiba 40 mg dvakrat na dan povečala za 46 %, plazemska izpostavljenost valdekoksibu pa se ob tem ni spremenila. To kaže, da valdekoksib lahko zavira CYP2C19, čeprav se ne presnavlja s pomočjo tega izoencima. Zato je potrebna previdnost med uporabo zdravila Dynastat z zdravili, za katera je znano, da so substrati CYP2C19 (npr. fenitoin, diazepam ali imipramin).

V dveh farmakokinetičnih študijah o medsebojnem delovanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so enkrat na teden dobivali stabilen odmerek metotreksata (5-20 mg/teden kot enkratni peroralni ali intramuskularni odmerek), je peroralno dan valdekoksib (10 mg dvakrat na dan ali 40 mg dvakrat na dan) malo ali pa sploh ni vplival na koncentracijo metotreksata v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. Kljub temu je priporočljiva previdnost pri sočasni uporabi metotreksata z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ker lahko dajanje le-teh privede do zvišanih koncentracij metotreksata v plazmi. Med sočasno uporabo parekoksiba in metotreksata je zato treba razmisliti o ustreznem spremljanju z metotreksatom povezanih toksičnih učinkov.

Sočasna uporaba valdekoksiba in litija je povzročila pomembno zmanjšanje serumskega (25 %) in ledvičnega očistka (30 %) litija, tako da se je serumska izpostavljenost v primerjavi s samim litijem

povečala za 34 %. Če uvedemo ali spremenimo zdravljenje s parekoksibom pri bolnikih, ki dobivajo litij, je treba koncentracijo litija v serumu natančno nadzorovati.

Sočasna uporaba valdekoksiba in glibenklamida (substrata CYP3A4) ni vplivala niti na farmakokinetiko (izpostavljenost) niti na farmakodinamiko (koncentracijo glukoze in insulina v krvi) glibenklamida.

Anestetiki za injiciranje

Sočasna uporaba intravenskega parekoksiba v odmerku 40 mg in propofola (substrata CYP2C9) ali midazolama (substrata CYP3A4) ni vplivala niti na farmakokinetiko (presnovo in izpostavljenost) niti na farmakodinamiko (EEG učinke, psihomotorične teste in prebujanje iz sedacije) intravenskega propofola ali intravenskega midazolama. Poleg tega sočasna uporaba valdekoksiba ni klinično pomembno vplivala na jetrno ali črevesno presnovo (posredovano s CYP3A4) peroralno uporabljenega midazolama. Uporaba intravenskega parekoksiba v odmerku 40 mg ni pomembno vplivala na farmakokinetiko intravenskega fentanila ali intravenskega alfentanila (substratov CYP3A4).

Inhalacijski anestetiki

Formalnih študij o medsebojnem delovanju niso opravili. V kirurških študijah, v katerih so parekoksib uporabili pred operacijo, pri bolnikih, ki so dobivali parekoksib in inhalacijska anestetika dušikov oksid in izofluran, niso ugotovili nobenih farmakodinamičnih interakcij (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obstaja sum, da lahko parekoksib v zadnjem trimesečju nosečnosti povzroči resne okvare ploda, ker lahko – tako kot druga zdravila, ki zavirajo prostaglandine – povzroči prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa ali inertnost maternice (glejte poglavja 4.3, 5.1 in 5.3).

Uporaba NSAID v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko pri plodu povzroči motnjo delovanja ledvic, kar lahko privede do zmanjšanja volumna amnijske tekočine ali oligohidramnija pri hudih primerih. Taki učinki se lahko pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja in so običajno reverzibilni. Nosečnice, ki jemljejo NSAID, je treba skrbno spremljati glede volumna amnijske tekočine.

Zdravilo Dynastat je kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

O uporabi parekoksiba pri nosečnicah ali med porodom ni dovolj podatkov. Vendar pa lahko zaviranje sinteze prostagladinov neugodno vpliva na nosečnost. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na večje tveganje za splav po uporabi zaviralcev sinteze prostagladinov v zgodnji nosečnosti. Pri živalih se je pokazalo, da uporaba zaviralcev sinteze prostagladinov, vključno s parekoksibom, zveča izgube zarodkov pred in po implantaciji in embrionalno-fetalno smrtnost (glejte poglavji 5.1 in 5.3). Zdravila Dynastat ne smemo uporabljati v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Dajanje enkratnega odmerka parekoksiba doječim ženskam po carskem rezu je imelo za posledico prenos relativno majhne količine parekoksiba in njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba v materino mleko in posledično nizek relativen odmerek za dojenčka (približno 1 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso). Zdravila Dynastat ne smemo dajati doječim ženskam (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Uporaba zdravila Dynastat, tako kot drugih zdravil, za katera je znano, da zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, ni priporočljiva (glejte poglavja 4.3, 5.1 in 5.3).

Na osnovi mehanizma delovanja lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil upočasni ali prepreči pretrganje ovarijskih foliklov, kar so povezovali z reverzibilno neplodnostjo pri nekaterih ženskah. Pri

ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih potekajo preiskave zaradi neplodnosti, je smiselno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zdravilom Dynastat.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, pri katerih se po prejemu zdravila Dynastat pojavijo omotica, vrtoglavica ali zaspanost, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogost neželeni učinek zdravila Dynastat je navzea. Večina resnih neželenih učinkov se pojavi občasno do redko in vključujejo srčnožilne dogodke, npr. miokardni infarkt in hudo hipotenzijo, ter preobčutljivostne reakcije, kot so anafilaktične reakcije, angioedem in hude kožne reakcije. Po obvodni operaciji koronarnih arterij bolnike, ki dobijo zdravilo Dynastat, bolj ogrožajo neželeni učinki, kot so: kardiovaskularni/tromboembolični dogodki (vključujoč miokardni infarkt, kap/TIA, pljučno embolijo in globoko vensko trombozo; glejte poglavji 4.3 in 5.1), globoke kirurške okužbe in zapleti na sternalni rani.

Preglednica neželenih učinkov

V 28 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib (N = 5.402). Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v rubriki »neznana pogostnost«, saj odgovarjajoče pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki, upoštevajoč MedDRA terminologijo, navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov				
<i>Zelo pogosti</i> (≥ 1/10)	<i>Pogosti</i> (≥ 1/100 do < 1/10)	<i>Občasni</i> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<i>Redki</i> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<i>Neznana</i>
<i>Infekcije in parazitske bolezni</i>				
	Faringitis, suhi alveolitis (»suha jamica«)	Nenormalen serozen izcedek iz sternalne rane, okužba rane		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				
	Pooperacijska anemija	Trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			Anafilaktoidna reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	Hipokaliemija	Hiperglikemija, anoreksija		
<i>Psihiatrične motnje</i>				
	Agitiranost, nespečnost			
<i>Bolezni živčevja</i>				
	Hipestezija, omotica	Cerebrovaskularne motnje		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		Bolečina v ušesu		
<i>Srčne bolezni</i>				
		Miokardni infarkt, bradikardija		Cirkulatorni kolaps, kongestivno srčno

Pogostnost neželenih učinkov				
<u>Zelo pogosti</u> (≥ 1/10)	<u>Pogosti</u> (≥ 1/100 do < 1/10)	<u>Občasni</u> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<u>Redki</u> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<u>Neznana</u>
				popušcanje, tahikardija
<u>Žilne bolezni</u>				
	Hipertenzija, hipotenzija	Hipertenzija (poslabšanje), ortostatska hipotenzija		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>				
	Respiratorna insuficienca	Pljučna embolija		Dispneja
<u>Bolezni prebavil</u>				
Navzea	Bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtost, dispepsija, flatulenca	Gastroduodenalne razjede, gastroezofagealni refluks, suha usta, nenormalni prebavni zvoki	Pankreatitis, ezofagitis, edem ust (perioralna oteklina)	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>				
	Srbenje, hiperhidroza	Ekhimoze, izpuščaj, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, ekfoliativni dermatitis
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>				
	Bolečine v hrbtu	Artralgiya		
<u>Bolezni sečil</u>				
	Oligurija		Akutna ledvična odpoved	Ledvična odpoved
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>				
	Periferni edemi	Astenija, bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja		Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom
<u>Preiskave</u>				
	Zvečanje ravni kreatinina v krvi	Zvečanje ravni kreatin-fosfokinaze v krvi, zvečanje ravni laktatdehidrogenaze v krvi, zvečanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvečanje ravni alanin-aminotransferaze, zvečanje ravni sečnine		
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>				
		Zapleti po posegih (na koži)		

Opis izbranih neželenih učinkov

Med izkušnjami v obdobju trženja je bila toksična epidermalna nekroliza opisana v zvezi z uporabo valdekoksisiba in je ni mogoče izključiti tudi pri parekoksisibu (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so bili

med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil opisani naslednji redki, resni neželeni učinki, ki jih pri zdravilu Dynastat ni mogoče izključiti: bronhospazem in hepatitis.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki iz poročil o prekomernem odmerjanju parekoksiba so bili opisani tudi pri uporabi priporočenih odmerkov parekoksiba.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. Hemodializa ne odstrani valdekoksiba. Diureza ali alkalizacija urina sta vprašljiva ukrepa, ker je valdekoksib v veliki meri vezan na beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, koksibi, oznaka ATC: M01AH04

Parekoksib je predzdravilo valdekoksiba. Valdekoksib v območju kliničnih odmerkov selektivno zavira COX-2. Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je izooblika encima, za katero je dokazano, da jo inducirajo provnetni dražljaji; domnevno je ta izooblika odgovorna za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečine, vnetja in zvišane telesne temperature. COX-2 je vpletena tudi v ovulacijo, implantacijo, zaprtje arterioznega duktusa, regulacijo delovanja ledvic in v nekatere funkcije osrednjega živčevja (sprožitev zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivne funkcije). Morda igra vlogo tudi pri celjenju ulkusov. Pri človeku so COX-2 odkrili v tkivu okoli želodčnih razjed, vendar njen pomen za celjenje razjed ni znan.

Razlika v antiagregacijski aktivnosti med nekaterimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endoteljskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan. Klinični pomen teh opažanj ni znan.

Parekoksib so uporabili pri različnih večjih in manjših kirurških posegih. Učinkovitost zdravila Dynastat so ugotovili v študijah operacijske bolečine pri stomatoloških, ginekoloških (histerektomija) in ortopedskih posegih (zamenjava kolka in kolena) ter obvodni operaciji koronarnih arterij. Prvi zaznavni analgetični učinek se je pojavil po 7 do 13 minutah, klinično pomembna analgezija pa je bila dokazana po 23 do 39 minutah, z največjim učinkom v 2 urah po uporabi enkratnih odmerkov 40 mg zdravila Dynastat intravensko ali intramuskularno. Izrazitost analgetičnega učinka 40 mg odmerka je bila primerljiva tisti po 60 mg ketorolaka intramuskularno ali 30 mg ketorolaka intravensko. Po enkratnem odmerku je bilo trajanje analgezije odvisno od odmerka in modela klinične bolečine in je segalo od 6 do več kot 12 ur.

Uporaba parekoksiba, daljša od 3 dni

Večino preskušanj so zasnovali za do 3-dnevno odmerjanje parekoksiba. Podatke iz 3 randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj, katerih protokoli so dopuščali več kot 3-dnevno zdravljenje s parekoksibom, so združili in analizirali. V združeni analizi 676 bolnikov je 318 bolnikov dobivalo placebo, 358 bolnikov pa parekoksib. Med bolniki, ki so jih zdravili s parekoksibom, je 317 bolnikov

dobivalo parekoksib do 4 dni, 32 bolnikov do 5 dni, le 8 bolnikov pa so zdravili do 6 dni in 1 bolnika 7 dni ali več. Med bolniki, ki so jih zdravili s placebom, je 270 bolnikov dobivalo placebo do 4 dni, 43 bolnikov do 5 dni, le 3 bolnike pa so zdravili do 6 dni in 2 bolnika 7 dni ali več. Obe skupini sta imeli podobne demografske značilnosti. Povprečno (standardni odklon [SD – *Standard Deviation*]) trajanje zdravljenja je bilo 4,1 (0,4) dneva pri parekoksibu in 4,2 (0,5) dneva pri placebu, z razponom 4–7 dni pri parekoksibu in 4–9 dni pri placebu. Število neželenih dogodkov pri bolnikih, ki so dobivali parekoksib 4–7 dni (mediano trajanje 4 dni), je bilo po 3 dneh zdravljenja majhno in podobno kot pri uporabi placeba.

Učinek manjše uporabe opioidov

V študiji na področju ortopedije in splošne kirurgije ($n = 1050$), ki je bila nadzorovana s placebom, so bolniki prejeli zdravilo Dynastat v začetnem parenteralnem odmerku 40 mg *i.v.*, kateremu je sledil odmerek 20 mg dvakrat na dan, najmanj 72 ur. Poleg tega so dobivali standardno oskrbo, vključno z dodatnimi opioidi, ki jih je uravnaval bolnik. Med zdravljenjem z zdravilom Dynastat se je uporaba opioidov 2. in 3. dan zmanjšala za 7,2 mg in 2,8 mg (tj. za 37 % oz. 28 %). Manjšo uporabo opioidov pa je po navedbi bolnikov spremljalo pomembno manj neprijetnosti zaradi opioidnih simptomov. Hkrati je bilo ugotovljeno dodatno olajšanje bolečine v primerjavi s samimi opioidi. Dodatne študije v drugih kirurških okoliščinah so privedle do podobnih opažanj. Ni podatkov, ki bi kazali na manjše celokupno število neželenih dogodkov pri uporabi parekoksiba v primerjavi s placebom ob sočasnem jemanju opioidov.

Študije vpliva na prebavila

V kratkotrajnih (7-dnevni) študijah je bila incidenca endoskopsko ugotovljenih gastroduodenalnih razjed ali erozij pri zdravih mladih in starejših (≥ 65 let) preskušancih, ki so dobili zdravilo Dynastat (5 do 21 %), sicer večja kot pri placebu (5 do 12 %), vendar statistično pomembno manjša kot pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (66 do 90 %).

CABG študije varnosti po operacijah

Poleg rutinskega poročanja neželenih dogodkov so v dveh s placebom nadzorovanih študijah varnosti raziskali vnaprej opredeljene kategorije pojavov, ki jih je presojal odbor neodvisnih strokovnjakov. Bolniki so dobivali parekoksib najmanj 3 dni, nato pa so prešli na peroralni valdekoksib v skupnem trajanju od 10 do 14 dni. Vsi bolniki so med zdravljenjem prejeli standardno analgezijo.

Bolniki so pred randomizacijo in ves čas obeh študij obvodne operacije koronarnih arterij dobivali nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

V prvi študiji CABG so ocenjevali bolnike, ki so jih zdravili z *i.v.* parekoksibom 40 mg dvakrat na dan najmanj 3 dni, čemur je sledilo zdravljenje z valdekoksibom 40 mg dvakrat na dan (skupina parekoksib/valdekoksib) ($n = 311$), ali prejemanje placeba/placeba ($n = 151$) v 14-dnevni dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji. Ocenjevali so devet vnaprej določenih kategorij neželenih dogodkov (kardiovaskularni/trombembolični dogodki, perikarditis, ponovni pojav ali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja, odpoved/poslabšano delovanje ledvic, zapleti z razjedami v zgornjih prebavilih, močne krvavitve, ki ne izvirajo iz prebavil, infekcije, neinfektivni pulmonalni zapleti in smrt). Pomembno večjo pojavnost ($p < 0,05$) kardiovaskularnih/trombemboličnih dogodkov (miokardni infarkt, ishemijo, cerebrovaskularni insult, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) so odkrili pri skupini, zdravljeni s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino, ki je v obdobju *i.v.* odmerjanja prejela placebo/placebo (2,2 % oz. 0,0 %), in ves čas poteka študije (4,8 % oz. 1,3 %). Pri zdravljenju s parekoksibom/valdekoksibom so opazili več zapletov v zvezi s kirurškimi ranami (največkrat v zvezi z rano prsnice).

V drugi študiji v zvezi z operativnim posegom CABG so ocenjevali štiri vnaprej določene kategorije dogodkov (kardiovaskularni/trombembolični, poslabšano delovanje/odpoved ledvic, razjeda v zgornjih prebavilih/krvavenje, zapleti v zvezi s kirurško rano). Naključno izbrani bolniki so 24 ur po kirurškem posegu CABG prejeli: parekoksib z začetnim odmerkom 40 mg *i.v.*, nato pa 20 mg *i.v.* na 12 ur najmanj 3 dni, nato pa preostalih 10 dni zdravljenja še valdekoksib peroralno (20 mg na 12 ur) ($n = 544$); po prejemanju placeba *i.v.* so dobivali valdekoksib peroralno ($n = 544$) ali pa so po prejemanju placeba *i.v.* prejeli placebo peroralno ($n = 548$). Znatno večjo pojavnost ($p = 0,033$) dogodkov v

kategoriji kardiovaskularnih/trombemboličnih obolenj so odkrili pri skupini, ki je bila zdravljena s parekoksibom/valdekoksibom (2,0 %), v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo/placebo (0,5 %). Zdravljenje s placebo/valdekoksibom je bilo prav tako povezano z višjo pojavnostjo kardioavskularnih/trombemboličnih dogodkov v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, vendar ta razlika statistično ni pomembna. Trije od šestih kardioavskularnih/trombemboličnih dogodkov pri skupini, ki je prejela placebo/valdekoksib, so se pojavili med prejetjem placeba. Ti bolniki niso prejeli valdekoksiba. Vnaprej določeni dogodki, ki so se najpogosteje pojavljali v vseh treh obravnavanih skupinah, so vključevali zaplete v zvezi s kirurško rano, vključno z globokimi infekcijami kirurške rane in dogodki pri zdravljenju rane na prsnici.

Aktivno zdravljenje se ni pomembno razlikovalo od placeba glede nobene vnaprej opredeljene kategorije pojavov (moteno delovanje ledvic/ledvična odpoved, zapleti z razjedami v zgornjih prebavilih ali zapleti kirurške rane).

Splošni kirurški posegi

V veliki (n = 1050) pomembni študiji ortopedskih/splošnih kirurških posegov so bolniki najmanj 3 dni prejeli začetni odmerek parekoksiba 40 mg i.v., nato 20 mg i.v. na 12 ur, nato pa valdekoksib peroralno (20 mg na 12 ur) (n = 525) preostalih 10 dni obdobja zdravljenja ali pa so po prejemanju placeba i.v. prejeli placebo peroralno (n = 525). Pri bolnikih po prestani operaciji pri prejemanju parekoksiba/valdekoksiba v primerjavi s prejetjem placeba niso zaznali nobenih pomembnih razlik v splošnem varnostnem profilu, vključno s predhodno določenimi štirimi kategorijami v zvezi z drugo študijo operacije CABG, ki so opisane zgoraj.

Študije trombocitov

V več majhnih študijah o večkratnih odmerkih pri zdravih mladih in starejših preskušancih so ugotovili, da 20 ali 40 mg zdravila Dynastat dvakrat na dan v primerjavi s placebo ni vplivalo na agregacijo trombocitov ali krvavitve. Pri mladih preskušancih zdravilo Dynastat v odmerku 40 mg dvakrat na dan ni klinično pomembno vplivalo na zavrtje delovanja trombocitov z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski ali intramuskularni injekciji se parekoksib z encimsko hidrolizo v jetrih hitro spremeni v farmakološko aktivno učinkovino valdekoksib.

Absorpcija

Izpostavljenost valdekoksibu, merjena s površino pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) in največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}), je po enkratnih odmerkih zdravila Dynastat v območju kliničnih odmerkov približno linearna. AUC in C_{max} po uporabi dvakrat na dan sta linearna do 50 mg i.v. in 20 mg i.m. Ravnotežna koncentracija valdekoksiba v plazmi je bila pri odmerjanju dvakrat na dan dosežena v 4 dneh.

Po enkratnih i.v. ali i.m. odmerkih 20 mg parekoksiba je C_{max} valdekoksiba dosežena v približno 30 minutah (i.v.) oz. približno 1 uri (i.m.). Izpostavljenost valdekoksibu je bila glede na AUC in C_{max} po intravenski in intramuskularni uporabi podobna. Izpostavljenost parekoksibu je bila glede na AUC po intravenski in intramuskularni uporabi podobna. Povprečna C_{max} parekoksiba je bila po intramuskularni uporabi manjša kot po bolusni intravenski uporabi, kar je treba pripisati počasnejši zunajžilni absorpciji po intramuskularni aplikaciji. Tega zmanjšanja niso ocenili za klinično pomembnega, ker je C_{max} valdekoksiba po i.m. in i.v. vnosu parekoksiba primerljiva.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valdekoksiba po intravenski uporabi je približno 55 litrov. V koncentracijskem območju, doseženem z največjim priporočenim odmerkom 80 mg/dan, je vezava na beljakovine v plazmi približno 98 %. Valdekoksib – ne pa parekoksib – se znatno porazdeli v eritrocite.

Biotransformacija

Parekoksib se *in vivo* hitro in skoraj popolnoma pretvori v valdekoksib in propionsko kislino s plazemskim razpolovnim časom približno 22 minut. Izločanje valdekoksiba poteka z obsežno presnovo v jetrih, ki vključuje več poti, med drugim izoencima CYP3A4 in CYP2C9 citokroma P450 ter glukuronidacijo (približno 20 %) sulfonamidne skupine. V človeški plazmi je bil ugotovljen hidroksilirani presnovek valdekoksiba (po poti CYP), ki deluje kot zaviralec COX-2. Predstavlja približno 10 % koncentracije valdekoksiba; zaradi majhne koncentracije tega presnovka ni pričakovati, da bi imel pri uporabi terapevtskih odmerkov parekoksiba pomemben klinični učinek.

Izločanje

Valdekoksib se izloča s presnovo v jetrih; manj kot 5 % valdekoksiba se nespremenjenega izloči z urinom. V urinu ni nespremenjenega parekoksiba, v blatu pa se pojavlja le v sledih. Približno 70 % odmerka se izloči z urinom v obliki neaktivnih presnovkov. Plazemski očistek (CL_p) valdekoksiba je približno 6 l/uro. Po intravenskem ali intramuskularnem vnosu parekoksiba je razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) valdekoksiba približno 8 ur.

Starejši

Zdravilo Dynastat so v farmakokinetičnih in terapevtskih študijah dajali 335 starejšim bolnikom (starim od 65 do 96 let). Pri zdravih starejših preskušancih je bil navidezni peroralni očistek valdekoksiba zmanjšán, kar je povzročilo približno 40 % večjo plazemsko izpostavljenost valdekoksibu kot pri zdravih mladih preskušancih. Po prilagoditvi glede na telesno maso je bila ravnotežna plazemska izpostavljenost valdekoksibu pri starejših ženskah 16 % večja kot pri starejših moških (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različno stopnjo okvare ledvic, ki so intravensko dobili 20 mg zdravila Dynastat, se je parekoksib hitro očistil iz plazme. Ker izločanje valdekoksiba skozi ledvice ni pomembno za njegovo odstranjevanje, sprememb očistka valdekoksiba niso ugotovili niti pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali na dializi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter ni zmanjšala hitrosti ali obsega pretvorbe parekoksiba v valdekoksib. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) je treba zdravljenje začeti s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat, največji dnevni odmerek pa je treba zmanjšati na 40 mg, ker so pri teh bolnikih ugotovili več kot dvojno (130 %) izpostavljenost valdekoksibu. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bilo, zato uporaba zdravila Dynastat zanje ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri 2-kratni največji človeški izpostavljenosti parekoksibu ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je bila sistemska izpostavljenost valdekoksibu (aktivnemu presnovku parekoksiba) v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri psih in podganah približno 0,8-kratnik sistemske izpostavljenosti pri starejših osebah pri največjem priporočenem terapevtskem odmerku 80 mg na dan. Večji odmerki so bili povezani s poslabšanjem in upočasnjem zdravljenjem kožnih okužb, kar je verjetno učinek, povezan z zavrtjem COX-2.

V preskušanih reprodukcijske toksičnosti se je incidenca poimplantacijskih izgub, resorpcij in upočasnitve pridobivanja telesne mase ploda pojavila v odmerkih, ki v študijah na kuncih niso bili toksični za samico. Pri podganah niso ugotovili, da bi parekoksib vplival na plodnost samcev ali samic.

Učinkov parekoksiba niso ovrednotili v pozni nosečnosti in v pred- ali poporodnem obdobju.

Po aplikaciji enkratnega intravenskega odmerka parekoksiba doječim podganam so se parekoksib, valdekoksib in aktivni presnovek valdekoksiba v mleku pojavili v podobni koncentraciji, kot v plazmi doječe podgane.

Karcinogenega potenciala parekoksiba niso ocenili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat
fosforjeva kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila Dynastat ne smemo aplicirati v isti brizgi skupaj z opioidi.

Rekonstitucija raztopine natrijevega parekoksibata z uporabo raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje povzroči precipitacijo parekoksiba iz raztopine in zato **ni priporočljiva**.

Uporaba vode za injekcije **ni priporočljiva**, ker nastala raztopina ni izotonična.

Zdravila Dynastat ne smemo injicirati v intravensko pot, v katero apliciramo druga zdravila. Pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem je treba intravensko pot temeljito sprati z znano kompatibilno raztopino (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata ali kakšna druga intravenska tekočina, ki ni navedena v poglavju 6.6, ni priporočljivo, ker lahko povzroči precipitacijo natrijevega parekoksiba iz raztopine.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti nerekonstituiranega zdravila je 3 leta.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine, ki je ne smemo shranjevati v hladilniku ali zamrzovati, sta dokazani za obdobje do 24 ur pri temperaturi 25 °C. Torej je maksimalni rok uporabnosti rekonstituirane raztopine 24 ur. Vendar pa je treba zaradi tveganja mikrobiološke okužbe pri zdravilih za injiciranje rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če je rekonstitucija raztopine potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če tovrstni pogoji niso izpolnjeni, so čas shranjevanja in pogoji shranjevanja rekonstituirane raztopine pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj čas ne bi bil daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml steklene vialo iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, zaščitenim s prevleko iz aluminija, ki ima na sredini vijolično polipropilensko pretržno zaporko, ki se odstrani na poteg.

Zdravilo Dynastat je na voljo v naslednjem pakiranju: škatla z 10 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Dynastat je treba pred uporabo rekonstituirati. Zdravilo Dynastat ne vsebuje konzervansov. Rekonstitucija mora potekati aseptično.

Vehikli za rekonstitucijo

Dovoljeni vehikli za rekonstitucijo raztopine zdravila Dynastat so:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje.

Postopek rekonstitucije

Za rekonstitucijo liofiliziranega parekoksiba (v obliki parekoksiba) uporabite aseptično tehniko. Odstranite vijolično pretržno zaporko, da boste razkrili osrednji del gumijastega zamaška viala s 40 mg parekoksiba. S sterilno iglo in brizgo izvlecite 2 ml dovoljenega vehikla; zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška in prenesite vehikel v 40 mg vialo. Prašek popolnoma raztopite tako, da vialo previdno obračate; pred uporabo rekonstituirano raztopino preglejte. Za enkratno uporabo je treba izveliči celotno vsebino viala.

Po rekonstituciji mora biti tekočina bistra raztopina. Zdravilo Dynastat je treba pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvan. Če je raztopina obarvana, motna ali so v njej prisotni vidni delci, je ne smete uporabiti. Zdravilo Dynastat je treba uporabiti v 24 urah po rekonstituciji (glejte poglavje 6.3) ali pa ga zavreči.

Rekonstituirano zdravilo je izotonično.

Kompatibilnost z raztopinami v intravenski poti

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom smemo zdravilo Dynastat injicirati **samo** intravensko ali intramuskularno, ali v intravensko pot, po kateri teče:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze za infundiranje;
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/209/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 24 januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Dynastat 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Viala s praškom: Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba (v obliki 42,36 mg natrijevega parekoksibata). Koncentracija parekoksiba po rekonstituciji je 20 mg/ml. 2 ml rekonstituiranega praška vsebuje 40 mg parekoksiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek.

Po rekonstituciji z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida vsebuje zdravilo Dynastat približno 0,44 mmol natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje)
bel ali belkast prašek

vehikel: bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno zdravljenje pooperacijske bolečine pri odraslih.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2), mora temeljiti na oceni vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg, intravensko (i.v.) ali intramuskularno (i.m.), ter nato vsakih 6 do 12 ur 20 mg ali 40 mg, glede na potrebo, vendar ne več kot 80 mg/dan.

Kardiovaskularno tveganje zaradi specifičnih zaviralcev COX-2 se pri večjih odmerkih in daljši izpostavljenosti lahko poveča, zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom. Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba opioidnih analgetikov

Opioidne analgetike lahko uporabljamo hkrati s parekoksibom, odmerjanje pa mora biti takšno, kot je opisano v zgornjem odstavku. V vseh kliničnih ocenjevanjih so parekoksib uporabljali v določenih časovnih presledkih, opioide pa po potrebi.

Starejši

Starejšim bolnikom (≥ 65 let) odmerka praviloma ni treba prilagajati; če pa tehtajo manj kot 50 kg, pa je treba zdravljenje kljub temu začeti s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat, maksimalni dnevni odmerek pa zmanjšati na 40 mg (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena ≥ 10 po Child-Pughu) ni, zato je zdravilo pri njih kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter (ocena od 5 do 6 po Child-Pughu) odmerka praviloma ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) pa je treba zdravljenje začeti previdno in s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat; maksimalni dnevni odmerek je treba zmanjšati na 40 mg.

Ledvična okvara

Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolnikom, nagnjenim k zastoju tekočine, je treba parekoksib uvesti v najmanjšem priporočenem odmerku (20 mg), bolnikovo delovanje ledvic pa je treba natančno nadzirati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Glede na farmakokinetiko, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–80 ml/min), odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost parekoksiba pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Parekoksiba se zato pri tej skupini bolnikov ne priporoča.

Način uporabe

Intravensko bolusno injekcijo se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot. Intramuskularno injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Če zdravilo Dynastat kombiniramo v raztopini z drugimi zdravili, lahko pride do precipitacije, zato zdravila Dynastat ne smemo mešati z drugimi zdravili niti med rekonstitucijo niti med injiciranjem. Če se pri bolniku uporablja ista intravenska pot za injiciranje drugih zdravil, je treba pot pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem ustrezno sprati z raztopino, za katero je znano, da je kompatibilna.

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom smemo zdravilo Dynastat injicirati **samo** intravensko ali intramuskularno, ali v intravensko pot, po kateri teče:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje;
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Injiciranje v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje ali kakšna druga intravenska tekočina, ki ni navedena v tem poglavju, **ni priporočljivo**, ker lahko povzroči precipitacijo iz raztopine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza kakršnekoli resne alergijske reakcije na zdravila, zlasti kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma, sindroma reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), toksične epidermalne nekrolize, multiformnega eritema ali bolniki z znano preobčutljivostjo na sulfonamide (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

Aktivna peptična razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Bolniki, ki so po uporabi acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), vključno z zaviralci COX-2, doživeli bronhospazem, akutni rinitis, nosne polipe, angionevrotičen edem, urtikarijo ali druge alergijske reakcije.

Tretje trimesečje nosečnosti in obdobje dojenja (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Huda okvara jeter (albumin v serumu < 25 g/l ali ocena ≥ 10 po Child-Pughu).

Vnetna črevesna bolezen.

Kongestivno srčno popuščanje (NYHA II-IV).

Zdravljenje pooperacijske bolečine po CABG (operativna vstavitev presadka koronarnega obvoda) (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Potrjena ishemična srčna bolezen, bolezen perifernih arterij in/ali cerebrovaskularna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Dynastat so preučevali pri stomatoloških, ortopedskih in ginekoloških (predvsem histerektomiji) operacijah in obvodni operaciji koronarnih arterij. Izkušnje pri drugih vrstah operacij, npr. gastrointestinalnih in uroloških, so omejene (glejte poglavje 5.1).

Drugih načinov aplikacije, z izjemo intravenskega ali intramuskularnega (npr. intraartikularna, intratekalna aplikacija), niso preučevali in se jih ne sme uporabljati.

Zaradi možnosti številnejših neželenih učinkov pri večjih odmerkih parekoksiba, drugih zaviralcev COX-2 in nesteroidnih protivnetnih zdravil, je treba bolnike, ki dobivajo parekoksib, po zvečanju odmerka ponovno pregledati in v primeru, da se učinkovitost ne zveča, pretehtati druge terapevtske možnosti (glejte poglavje 4.2). Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo (glejte poglavje 5.1).

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema, opisanega spodaj, je treba izvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja s parekoksibom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Srce in ožilje

Dolgotrajna uporaba zaviralcev COX-2 je bila povezana s povečanim tveganjem za srčnožilne in trombotične neželene dogodke. Natančna velikost tveganja, povezanega z uporabo enkratnega odmerka, ni bila ugotovljena, prav tako pa ni bilo ugotovljeno natančno trajanje zdravljenja, ki je povezano s povečanim tveganjem.

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja za srčnožilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje) lahko zdravimo s parekoksibom le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja specifičnih kliničnih simptomov, je treba ustrezno ukrepati in razmisliti o prekinitvi zdravljenja s parekoksibom. Zdravilo Dynastat, razen v študijo operacij obvodov koronarne arterije (CABG – *coronary artery bypass graft*), ni bilo vključeno v nobeno drugo študijo kardiovaskularnih kirurških postopkov revaskularizacije. Študije drugih tipov operacijskih posegov, razen postopkov CABG, so vključevale le bolnike s kliničnim statusom Ameriškega združenja za anesteziologijo (ASA - *American Society of Anaesthesiology*), razreda I-III.

Acetilsalicilna kislina in druga nesteroidna protivnetna zdravila

Ker zaviralci COX-2 nimajo antiagregacijskega delovanja, niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino v profilaksi kardiovaskularnih trombemboličnih bolezni. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo ukiniti (glejte poglavje 5.1). Pri sočasni uporabi zdravila Dynastat in varfarina ali drugih peroralnih antikoagulantov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5). Sočasni uporabi parekoksiba z ostalimi ne-aspirinskimi NSAID se je treba izogibati.

Zdravilo Dynastat lahko prikrije zvišano telesno temperaturo in druge znake vnetja (glejte poglavje 5.1). Pri posameznikih so v zvezi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in v nekliničnih študijah z zdravilom Dynastat opisali poslabšanje okužbe mehkih tkiv (glejte poglavje 5.3). Kirurškim bolnikom, zdravljenim z zdravilom Dynastat, je treba iz previdnosti nadzirati operacijsko rano glede prisotnosti znakov okužbe.

Prebavila

Pri bolnikih, zdravljenih s parekoksibom, so se pojavili zapleti v zgornjih prebavilih (perforacije, ulkusi ali krvavitve), ki so imeli v nekaterih primerih smrten izid. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jih ob uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil najbolj ogrožajo zapleti na prebavilih, pri starejših, pri bolnikih z anamnezo boleznih prebavil, npr. razjedami ali krvavitvami v prebavilih, ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo acetilsalicilno kislino. Ta razred NSAID je povezan s pogostejšimi gastrointestinalnimi zapleti tudi pri sočasni uporabi z glukokortikoidi, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina, drugimi antiagregacijskimi zdravili, drugimi NSAID ali pri bolnikih, ki uživajo alkohol. Tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi gastrointestinalni zapleti), se še dodatno poveča, kadar se parekoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (celo pri majhnih odmerkih).

Kožne reakcije

V študijah v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib, poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z multiformnim eritemom, ekfoliativnim dermatitisom in Stevens-Johnsonovim sindromom (nekateri s smrtnim izidom). Dodatno so v študijah v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli valdekoksib (aktivni presnovek parekoksiba), poročali o toksični epidermalni nekrolizi s smrtnim izidom; pojava le-teh ni mogoče izključiti pri uporabi parekoksiba (glejte poglavje 4.8). Glede na druge hude kožne reakcije, o katerih so poročali pri izpostavljenosti celekoksibu in valdekoksibu, se pri izpostavljenosti parekoksibu lahko pojavi sindrom DRESS. Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja; v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja.

Zdravniki morajo izvajati ustrezne ukrepe za nadzor kakršnihkoli resnih kožnih reakcij med zdravljenjem, npr. z dodatnimi kontrolami bolnika. Bolnikom je treba naročiti, da morajo o vsaki novonastali kožni spremembi takoj obvestiti zdravnika.

Parekoksib je treba ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti. Znano je, da se med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, in tudi drugih zdravil pojavljajo resne kožne reakcije. Toda, kot kaže, je opisani delež resnih kožnih reakcij večji pri valdekoksibu (aktivnem presnovku parekoksiba) kot pri drugih selektivnih zaviralcih COX-2. Pri bolnikih z anamnezo alergije na sulfonamid obstaja večje tveganje za pojav kožnih reakcij (glejte poglavje 4.3). Tveganje za pojav resnih kožnih reakcij je lahko prisotno tudi pri bolnikih, ki nimajo alergije na sulfonamid v anamnezi.

Preobčutljivost

Med izkušnjami z valdekoksibom in parekoksibom so v obdobju trženja poročali o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksa in angioedem) (glejte poglavje 4.8). Nekaj od teh reakcij se je pojavilo pri bolnikih, ki so imeli reakcije alergijskega tipa na sulfonamide (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s parekoksibom je treba prekiniti ob prvih znakih preobčutljivosti.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih hude hipotenzije, ki se je pojavila kmalu po aplikaciji parekoksiba. V nekaterih primerih ni bilo drugih znakov anafilakse. Zdravnik naj bo pripravljen na zdravljenje hude hipotenzije.

Zastajanje tekočine, edemi, ledvica

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so jemali parekoksib, opazili zastajanje tekočine in edeme. Zato je treba parekoksib uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca, obstoječim edemom ali drugimi boleznimi, ki povzročijo nagnjenost k zastajanju tekočine, ali ki se poslabšajo z zastajanjem tekočine, vključno z bolniki, ki

dobivajo diuretike ali jih sicer ogroža hipovolemija. Če obstajajo klinični dokazi za poslabšanje stanja teh bolnikov, je treba izvesti ustrezne ukrepe, vključno s prekinitvijo zdravljenja s parekoksibom.

Med študijami v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib, poročali o akutni odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Ker lahko zavrtje sinteze prostaglandinov poslabša delovanje ledvic in povzroči zastajanje tekočine, je treba zdravilo Dynastat uporabljati previdno pri bolnikih z oslabelem delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2) ali hipertenzijo ali oslabelem delovanjem srca, jeter ali drugimi stanji, ki povečujejo zastajanje tekočine.

Pri dehidriranih bolnikih je med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Dynastat potrebna previdnost. Te bolnike je priporočljivo najprej rehidrirati in šele nato začeti zdravljenje z zdravilom Dynastat.

Hipertenzija

Kot vsa nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs) lahko tudi parekoksib povzroči pojav hipertenzije ali poslabšanje obstoječe hipertenzije; oboje lahko pripomore k večji pojavnosti srčnožilnih dogodkov. Parekoksib je treba pri bolnikih s hipertenzijo uporabljati previdno. Med uvedbo in ves čas zdravljenja s parekoksibom je treba natančno nadzirati krvni tlak. Če krvni tlak občutno naraste, je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Okvara jeter

Zdravilo Dynastat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Uporaba s peroralnimi antikoagulanti

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in peroralnih antikoagulantov poveča tveganje za krvavitve. Med peroralne antikoagulate uvrščamo peroralne antikoagulate varfarinskega/kumarinskega tipa in novejšje peroralne antikoagulate (npr. apiksaban, dabigatran in rivaroksaban) (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin ali druge antikoagulate, je treba nadzirati antikoagulantno zdravljenje, zlasti v prvih nekaj dneh po uvedbi zdravila Dynastat, saj imajo ti bolniki povečano tveganje za hemoragične zaplete. Zato je pri bolnikih, ki dobivajo peroralne antikoagulate, treba natančno nadzirati protrombinski čas oz. INR, zlasti v prvih dneh po začetku zdravljenja s parekoksibom ali spremembi njegovega odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Dynastat ne vpliva na zavrtje agregacije trombocitov ali čas krvavitev, povezanih z acetilsalicilno kislino. Klinične študije kažejo, da je zdravilo Dynastat mogoče uporabljati hkrati z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline (≤ 325 mg). V predloženih študijah so (tako kot velja za druga nesteroidna protivnetna zdravila) ugotovili večje tveganje za razjede in druge zaplete na prebavilih, če je bil parekoksib uporabljen z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline, kot če je bil uporabljen sam (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba parekoksiba in heparina ni vplivala na farmakodinamiko heparina (aktivirani delni tromboplastinski čas) v primerjavi z dajanjem samega heparina.

Zaviralni učinek nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2, na prostaglandine lahko zmanjša učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE - angiotensin converting enzyme), antagonistov angiotenzina II, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diuretikov. To medsebojno delovanje je treba upoštevati pri bolnikih, ki parekoksib prejemajo sočasno z zaviralci ACE, antagonistov angiotenzina II, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in diuretiki.

Pri starejših bolnikih s hipovolemijo (vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki), ali z zmanjšanim delovanjem ledvic, lahko sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi

zaviralci COX-2, z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II povzroči nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Pri sočasni uporabi navedenih zdravil je zato potrebna previdnost. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Na začetku sočasnega zdravljenja in občasno tudi kasneje je treba oceniti potrebo po spremljanju ledvične funkcije.

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in ciklosporina ali takrolimusa naj bi povečala nefrotoksični učinek ciklosporina in takrolimusa zaradi učinka nesteroidnih protivnetnih zdravil na ledvične prostaglandine. Med sočasno uporabo parekoksiba s katerim od teh zdravil je treba nadzirati delovanje ledvic.

Zdravilo Dynastat se lahko uporablja sočasno z opioidnimi analgetiki. V kliničnih preskušanjih se je dnevna potreba po opioidih PP (PP – po potrebi) pomembno zmanjšala, če so bili uporabljeni sočasno s parekoksibom.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko parekoksiba (ali njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba)

Parekoksib se hitro hidrolizira v aktivni presnovek valdekoksib. Študije so pokazale, da presnova valdekoksiba pri ljudeh poteka pretežno s pomočjo izoencimov CYP3A4 in 2C9.

Plazemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) valdekoksibu se je med sočasno uporabo flukonazola (ki zavira predvsem CYP2C9) povečala (AUC za 62 % in C_{max} za 19 %); kar kaže, da je treba pri bolnikih, ki dobivajo flukonazol, odmerek parekoksiba zmanjšati.

Plazemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) valdekoksibu se je med sočasno uporabo ketokonazola (zaviralca CYP3A4) povečala (AUC za 38 % in C_{max} za 24 %), vendar bolnikom, ki prejemajo ketokonazol, odmerka praviloma ni treba prilagajati.

Učinek indukcije encimov ni raziskan. Presnova valdekoksiba se lahko poveča pri sočasni uporabi induktorjev encimov, kakršni so rifampicin, fenitoin, karbamazepin ali deksametazon.

Vpliv parekoksiba (ali njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba) na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravljenje z valdekoksibom (40 mg dvakrat na dan 7 dni) je povzročilo 3-kratno povečanje koncentracije dekstrometorfana (substrata CYP2D6) v plazmi. Zato je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravila Dynastat in zdravil, ki se presnavljajo pretežno s CYP2D6 in imajo ozko terapevtsko območje (npr. flekainid, propafenon, metoprolol).

Plazemska izpostavljenost omeprazolu (substratu CYP2C19) v odmerku 40 mg enkrat na dan se je po 7-dnevni uporabi valdekoksiba 40 mg dvakrat na dan povečala za 46 %, plazemska izpostavljenost valdekoksibu pa se ob tem ni spremenila. To kaže, da valdekoksib lahko zavira CYP2C19, čeprav se ne presnavlja s pomočjo tega izoencima. Zato je potrebna previdnost med uporabo zdravila Dynastat z zdravili, za katera je znano, da so substrati CYP2C19 (npr. fenitoin, diazepam ali imipramin).

V dveh farmakokinetičnih študijah o medsebojnem delovanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so enkrat na teden dobivali stabilen odmerek metotreksata (5-20 mg/teden kot enkratni peroralni ali intramuskularni odmerek), je peroralno dan valdekoksib (10 mg dvakrat na dan ali 40 mg dvakrat na dan) malo ali pa sploh ni vplival na koncentracijo metotreksata v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. Kljub temu je priporočljiva previdnost pri sočasni uporabi metotreksata z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ker lahko dajanje le-teh privede do zvišanih koncentracij metotreksata v plazmi. Med sočasno uporabo parekoksiba in metotreksata je zato treba razmisliti o ustreznem spremljanju z metotreksatom povezanih toksičnih učinkov.

Sočasna uporaba valdekoksiba in litija je povzročila pomembno zmanjšanje serumskega (25 %) in ledvičnega očistka (30 %) litija, tako da se je serumska izpostavljenost v primerjavi s samim litijem

povečala za 34 %. Če uvedemo ali spremenimo zdravljenje s parekoksibom pri bolnikih, ki dobivajo litij, je treba koncentracijo litija v serumu natančno nadzorovati.

Sočasna uporaba valdekoksiba in glibenklamida (substrata CYP3A4) ni vplivala niti na farmakokinetiko (izpostavljenost) niti na farmakodinamiko (koncentracijo glukoze in insulina v krvi) glibenklamida.

Anestetiki za injiciranje

Sočasna uporaba intravenskega parekoksiba v odmerku 40 mg in propofola (substrata CYP2C9) ali midazolama (substrata CYP3A4) ni vplivala niti na farmakokinetiko (presnovo in izpostavljenost) niti na farmakodinamiko (EEG učinke, psihomotorične teste in prebujanje iz sedacije) intravenskega propofola ali intravenskega midazolama. Poleg tega sočasna uporaba valdekoksiba ni klinično pomembno vplivala na jetrno ali črevesno presnovo (posredovano s CYP3A4) peroralno uporabljenega midazolama. Uporaba intravenskega parekoksiba v odmerku 40 mg ni pomembno vplivala na farmakokinetiko intravenskega fentanila ali intravenskega alfentanila (substratov CYP3A4).

Inhalacijski anestetiki

Formalnih študij o medsebojnem delovanju niso opravili. V kirurških študijah, v katerih so parekoksib uporabili pred operacijo, pri bolnikih, ki so dobivali parekoksib in inhalacijska anestetika dušikov oksid in izofluran, niso ugotovili nobenih farmakodinamičnih interakcij (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Obstaja sum, da lahko parekoksib v zadnjem trimesečju nosečnosti povzroči resne okvare ploda, ker lahko – tako kot druga zdravila, ki zavirajo prostaglandine – povzroči prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa ali inertnost maternice (glejte poglavja 4.3, 5.1 in 5.3).

Uporaba NSAID v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko pri plodu povzroči motnjo delovanja ledvic, kar lahko privede do zmanjšanja volumna amnijske tekočine ali oligohidramnija pri hudih primerih. Taki učinki se lahko pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja in so običajno reverzibilni. Nosečnice, ki jemljejo NSAID, je treba skrbno spremljati glede volumna amnijske tekočine.

Zdravilo Dynastat je kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

O uporabi parekoksiba pri nosečnicah ali med porodom ni dovolj podatkov. Vendar pa lahko zaviranje sinteze prostagladinov neugodno vpliva na nosečnost. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na večje tveganje za splav po uporabi zaviralcev sinteze prostagladinov v zgodnji nosečnosti. Pri živalih se je pokazalo, da uporaba zaviralcev sinteze prostagladinov, vključno s parekoksibom, zveča izgube zarodkov pred in po implantaciji in embrionalno-fetalno smrtnost (glejte poglavji 5.1 in 5.3). Zdravila Dynastat ne smemo uporabljati v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Dajanje enkratnega odmerka parekoksiba doječim ženskam po carskem rezu je imelo za posledico prenos relativno majhne količine parekoksiba in njegovega aktivnega presnovka valdekoksiba v materino mleko in posledično nizek relativen odmerek za dojenčka (približno 1 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso). Zdravila Dynastat ne smemo dajati doječim ženskam (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Uporaba zdravila Dynastat, tako kot drugih zdravil, za katera je znano, da zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost, ni priporočljiva (glejte poglavja 4.3, 5.1 in 5.3).

Na osnovi mehanizma delovanja lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil upočasni ali prepreči pretrganje ovarijskih foliklov, kar so povezovali z reverzibilno neplodnostjo pri nekaterih ženskah. Pri

ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih potekajo preiskave zaradi neplodnosti, je smiselno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zdravilom Dynastat.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, pri katerih se po prejemu zdravila Dynastat pojavijo omotica, vrtoglavica ali zaspanost, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogost neželeni učinek zdravila Dynastat je navzea. Večina resnih neželenih učinkov se pojavi občasno do redko in vključujejo srčnožilne dogodke, npr. miokardni infarkt in hudo hipotenzijo, ter preobčutljivostne reakcije, kot so anafilaktične reakcije, angioedem in hude kožne reakcije. Po obvodni operaciji koronarnih arterij bolnike, ki dobijo zdravilo Dynastat, bolj ogrožajo neželeni učinki, kot so: kardiovaskularni/tromboembolični dogodki (vključujoč miokardni infarkt, kap/TIA, pljučno embolijo in globoko vensko trombozo; glejte poglavji 4.3 in 5.1), globoke kirurške okužbe in zapleti na sternalni rani.

Preglednica neželenih učinkov

V 28 s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so poročali o naslednjih neželenih učinkih pri bolnikih, ki so prejeli parekoksib (N = 5.402). Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v rubriki »neznana pogostnost«, saj odgovarjajoče pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki, upoštevajoč MedDRA terminologijo, navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov				
<i>Zelo pogosti</i> (≥ 1/10)	<i>Pogosti</i> (≥ 1/100 do < 1/10)	<i>Občasni</i> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<i>Redki</i> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<i>Neznana</i>
<i>Infekcije in parazitske bolezni</i>				
	Faringitis, suhi alveolitis (»suha jamica«)	Nenormalen serozen izcedek iz sternalne rane, okužba rane		
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				
	Pooperacijska anemija	Trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			Anafilaktoidna reakcija	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	Hipokaliemija	Hiperglikemija, anoreksija		
<i>Psihiatrične motnje</i>				
	Agitiranost, nespečnost			
<i>Bolezni živčevja</i>				
	Hipestezija, omotica	Cerebrovaskularne motnje		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		Bolečina v ušesu		
<i>Srčne bolezni</i>				
		Miokardni infarkt, bradikardija		Cirkulatorni kolaps, kongestivno srčno

Pogostnost neželenih učinkov				
<u>Zelo pogosti</u> (≥ 1/10)	<u>Pogosti</u> (≥ 1/100 do < 1/10)	<u>Občasni</u> (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<u>Redki</u> (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	<u>Neznana</u>
				popušcanje, tahikardija
<u>Žilne bolezni</u>				
	Hipertenzija, hipotenzija	Hipertenzija (poslabšanje), ortostatska hipotenzija		
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>				
	Respiratorna insuficienca	Pljučna embolija		Dispneja
<u>Bolezni prebavil</u>				
Navzea	Bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtost, dispepsija, flatulenca	Gastroduodenalne razjede, gastroezofagealni refluks, suha usta, nenormalni prebavni zvoki	Pankreatitis, ezofagitis, edem ust (perioralna oteklina)	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>				
	Srbenje, hiperhidroza	Ekhimoze, izpuščaj, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, ekfoliativni dermatitis
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>				
	Bolečine v hrbtu	Artralgiya		
<u>Bolezni sečil</u>				
	Oligurija		Akutna ledvična odpoved	Ledvična odpoved
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>				
	Periferni edemi	Astenija, bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja		Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom
<u>Preiskave</u>				
	Zvečanje ravni kreatinina v krvi	Zvečanje ravni kreatin-fosfokinaze v krvi, zvečanje ravni laktatdehidrogenaze v krvi, zvečanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvečanje ravni alanin-aminotransferaze, zvečanje ravni sečnine		
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>				
		Zapleti po posegih (na koži)		

Opis izbranih neželenih učinkov

Med izkušnjami v obdobju trženja je bila toksična epidermalna nekroliza opisana v zvezi z uporabo valdekoksisiba in je ni mogoče izključiti tudi pri parekoksisibu (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so bili

med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil opisani naslednji redki, resni neželeni učinki, ki jih pri zdravilu Dynastat ni mogoče izključiti: bronhospazem in hepatitis.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki iz poročil o prekomernem odmerjanju parekoksiba so bili opisani tudi pri uporabi priporočenih odmerkov parekoksiba.

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. Hemodializa ne odstrani valdekoksiba. Diureza ali alkalizacija urina sta vprašljiva ukrepa, ker je valdekoksib v veliki meri vezan na beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, koksibi, oznaka ATC: M01AH04

Parekoksib je predzdravilo valdekoksiba. Valdekoksib v območju kliničnih odmerkov selektivno zavira COX-2. Ciklooksigenaza je odgovorna za nastajanje prostaglandinov. Znani sta dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 je izooblika encima, za katero je dokazano, da jo inducirajo provnetni dražljaji; domnevno je ta izooblika odgovorna za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečine, vnetja in zvišane telesne temperature. COX-2 je vpletena tudi v ovulacijo, implantacijo, zaprtje arterioznega duktusa, regulacijo delovanja ledvic in v nekatere funkcije osrednjega živčevja (sprožitev zvišane telesne temperature, zaznavanje bolečine in kognitivne funkcije). Morda igra vlogo tudi pri celjenju ulkusov. Pri človeku so COX-2 odkrili v tkivu okoli želodčnih razjed, vendar njen pomen za celjenje razjed ni znan.

Razlika v antiagregacijski aktivnosti med nekaterimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšujejo tvorbo sistemskega (in s tem morda tudi endoteljskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan. Klinični pomen teh opažanj ni znan.

Parekoksib so uporabili pri različnih večjih in manjših kirurških posegih. Učinkovitost zdravila Dynastat so ugotovili v študijah operacijske bolečine pri stomatoloških, ginekoloških (histerektomija) in ortopedskih posegih (zamenjava kolka in kolena) ter obvodni operaciji koronarnih arterij. Prvi zaznavni analgetični učinek se je pojavil po 7 do 13 minutah, klinično pomembna analgezija pa je bila dokazana po 23 do 39 minutah, z največjim učinkom v 2 urah po uporabi enkratnih odmerkov 40 mg zdravila Dynastat intravensko ali intramuskularno. Izrazitost analgetičnega učinka 40 mg odmerka je bila primerljiva tisti po 60 mg ketorolaka intramuskularno ali 30 mg ketorolaka intravensko. Po enkratnem odmerku je bilo trajanje analgezije odvisno od odmerka in modela klinične bolečine in je segalo od 6 do več kot 12 ur.

Uporaba parekoksiba, daljša od 3 dni

Večino preskušanj so zasnovali za do 3-dnevno odmerjanje parekoksiba. Podatke iz 3 randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj, katerih protokoli so dopuščali več kot 3-dnevno zdravljenje s parekoksibom, so združili in analizirali. V združeni analizi 676 bolnikov je 318 bolnikov dobivalo placebo, 358 bolnikov pa parekoksib. Med bolniki, ki so jih zdravili s parekoksibom, je 317 bolnikov

dobivalo parekoksib do 4 dni, 32 bolnikov do 5 dni, le 8 bolnikov pa so zdravili do 6 dni in 1 bolnika 7 dni ali več. Med bolniki, ki so jih zdravili s placebom, je 270 bolnikov dobivalo placebo do 4 dni, 43 bolnikov do 5 dni, le 3 bolnike pa so zdravili do 6 dni in 2 bolnika 7 dni ali več. Obe skupini sta imeli podobne demografske značilnosti. Povprečno (standardni odklon [SD – *Standard Deviation*]) trajanje zdravljenja je bilo 4,1 (0,4) dneva pri parekoksibu in 4,2 (0,5) dneva pri placebu, z razponom 4–7 dni pri parekoksibu in 4–9 dni pri placebu. Število neželenih dogodkov pri bolnikih, ki so dobivali parekoksib 4–7 dni (mediano trajanje 4 dni), je bilo po 3 dneh zdravljenja majhno in podobno kot pri uporabi placeba.

Učinek manjše uporabe opioidov

V študiji na področju ortopedije in splošne kirurgije (n = 1050), ki je bila nadzorovana s placebom, so bolniki prejeli zdravilo Dynastat v začetnem parenteralnem odmerku 40 mg *i.v.*, kateremu je sledil odmerek 20 mg dvakrat na dan, najmanj 72 ur. Poleg tega so dobivali standardno oskrbo, vključno z dodatnimi opioidi, ki jih je uravnaval bolnik. Med zdravljenjem z zdravilom Dynastat se je uporaba opioidov 2. in 3. dan zmanjšala za 7,2 mg in 2,8 mg (tj. za 37 % oz. 28 %). Manjšo uporabo opioidov pa je po navedbi bolnikov spremljalo pomembno manj neprijetnosti zaradi opioidnih simptomov. Hkrati je bilo ugotovljeno dodatno olajšanje bolečine v primerjavi s samimi opioidi. Dodatne študije v drugih kirurških okoliščinah so privedle do podobnih opažanj. Ni podatkov, ki bi kazali na manjše celokupno število neželenih dogodkov pri uporabi parekoksiba v primerjavi s placebom ob sočasnem jemanju opioidov.

Študije vpliva na prebavila

V kratkotrajnih (7-dnevnih) študijah je bila incidenca endoskopsko ugotovljenih gastroduodenalnih razjed ali erozij pri zdravih mladih in starejših (≥ 65 let) preskušancih, ki so dobili zdravilo Dynastat (5 do 21 %), sicer večja kot pri placebu (5 do 12 %), vendar statistično pomembno manjša kot pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (66 do 90 %).

CABG študije varnosti po operacijah

Poleg rutinskega poročanja neželenih dogodkov so v dveh s placebom nadzorovanih študijah varnosti raziskali vnaprej opredeljene kategorije pojavov, ki jih je presojal odbor neodvisnih strokovnjakov. Bolniki so dobivali parekoksib najmanj 3 dni, nato pa so prešli na peroralni valdekoksib v skupnem trajanju od 10 do 14 dni. Vsi bolniki so med zdravljenjem prejeli standardno analgezijo.

Bolniki so pred randomizacijo in ves čas obeh študij obvodne operacije koronarnih arterij dobivali nizek odmerek acetilsalicilne kisline.

V prvi študiji CABG so ocenjevali bolnike, ki so jih zdravili z *i.v.* parekoksibom 40 mg dvakrat na dan najmanj 3 dni, čemur je sledilo zdravljenje z valdekoksibom 40 mg dvakrat na dan (skupina parekoksib/valdekoksib) (n = 311), ali prejemanje placeba/placeba (n = 151) v 14-dnevni dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji. Ocenjevali so devet vnaprej določenih kategorij neželenih dogodkov (kardiovaskularni/trombembolični dogodki, perikarditis, ponovni pojav ali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja, odpoved/poslabšano delovanje ledvic, zapleti z razjedami v zgornjih prebavilih, močne krvavitve, ki ne izvirajo iz prebavil, infekcije, neinfektivni pulmonalni zapleti in smrt). Pomembno večjo pojavnost ($p < 0,05$) kardiovaskularnih/trombemboličnih dogodkov (miokardni infarkt, ishemijo, cerebrovaskularni insult, globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) so odkrili pri skupini, zdravljeni s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino, ki je v obdobju *i.v.* odmerjanja prejela placebo/placebo (2,2 % oz. 0,0 %), in ves čas poteka študije (4,8 % oz. 1,3 %). Pri zdravljenju s parekoksibom/valdekoksibom so opazili več zapletov v zvezi s kirurškimi ranami (največkrat v zvezi z rano prsnice).

V drugi študiji v zvezi z operativnim posegom CABG so ocenjevali štiri vnaprej določene kategorije dogodkov (kardiovaskularni/trombembolični, poslabšano delovanje/odpoved ledvic, razjeda v zgornjih prebavilih/krvavenje, zapleti v zvezi s kirurško rano). Naključno izbrani bolniki so 24 ur po kirurškem posegu CABG prejeli: parekoksib z začetnim odmerkom 40 mg *i.v.*, nato pa 20 mg *i.v.* na 12 ur najmanj 3 dni, nato pa preostalih 10 dni zdravljenja še valdekoksib peroralno (20 mg na 12 ur) (n = 544); po prejemanju placeba *i.v.* so dobivali valdekoksib peroralno (n = 544) ali pa so po prejemanju placeba *i.v.* prejeli placebo peroralno (n = 548). Znatno večjo pojavnost ($p = 0,033$) dogodkov v

kategoriji kardiovaskularnih/trombemboličnih obolenj so odkrili pri skupini, ki je bila zdravljena s parekoksibom/valdekoksibom (2,0 %), v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo/placebo (0,5 %). Zdravljenje s placebo/valdekoksibom je bilo prav tako povezano z višjo pojavnostjo kardioavskularnih/trombemboličnih dogodkov v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, vendar ta razlika statistično ni pomembna. Trije od šestih kardioavskularnih/trombemboličnih dogodkov pri skupini, ki je prejela placebo/valdekoksib, so se pojavili med prejetjem placeba. Ti bolniki niso prejeli valdekoksiba. Vnaprej določeni dogodki, ki so se najpogosteje pojavljali v vseh treh obravnavanih skupinah, so vključevali zaplete v zvezi s kirurško rano, vključno z globokimi infekcijami kirurške rane in dogodki pri zdravljenju rane na prsnici.

Aktivno zdravljenje se ni pomembno razlikovalo od placeba glede nobene vnaprej opredeljene kategorije pojavov (moteno delovanje ledvic/ledvična odpoved, zapleti z razjedami v zgornjih prebavilih ali zapleti kirurške rane).

Splošni kirurški posegi

V veliki ($n = 1050$) pomembni študiji ortopedskih/splošnih kirurških posegov so bolniki najmanj 3 dni prejeli začetni odmerek parekoksiba 40 mg i.v., nato 20 mg i.v. na 12 ur, nato pa valdekoksib peroralno (20 mg na 12 ur) ($n = 525$) preostalih 10 dni obdobja zdravljenja ali pa so po prejemanju placeba i.v. prejeli placebo peroralno ($n = 525$). Pri bolnikih po prestani operaciji pri prejemanju parekoksiba/valdekoksiba v primerjavi s prejetjem placeba niso zaznali nobenih pomembnih razlik v splošnem varnostnem profilu, vključno s predhodno določenimi štirimi kategorijami v zvezi z drugo študijo operacije CABG, ki so opisane zgoraj.

Študije trombocitov

V več majhnih študijah o večkratnih odmerkih pri zdravih mladih in starejših preskušancih so ugotovili, da 20 ali 40 mg zdravila Dynastat dvakrat na dan v primerjavi s placebo ni vplivalo na agregacijo trombocitov ali krvavitve. Pri mladih preskušancih zdravilo Dynastat v odmerku 40 mg dvakrat na dan ni klinično pomembno vplivalo na zavrtje delovanja trombocitov z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski ali intramuskularni injekciji se parekoksib z encimsko hidrolizo v jetrih hitro spremeni v farmakološko aktivno učinkovino valdekoksib.

Absorpcija

Izpostavljenost valdekoksibu, merjena s površino pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) in največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}), je po enkratnih odmerkih zdravila Dynastat v območju kliničnih odmerkov približno linearna. AUC in C_{max} po uporabi dvakrat na dan sta linearna do 50 mg i.v. in 20 mg i.m. Ravnotežna koncentracija valdekoksiba v plazmi je bila pri odmerjanju dvakrat na dan dosežena v 4 dneh.

Po enkratnih i.v. ali i.m. odmerkih 20 mg parekoksiba je C_{max} valdekoksiba dosežena v približno 30 minutah (i.v.) oz. približno 1 uri (i.m.). Izpostavljenost valdekoksibu je bila glede na AUC in C_{max} po intravenski in intramuskularni uporabi podobna. Izpostavljenost parekoksibu je bila glede na AUC po intravenski in intramuskularni uporabi podobna. Povprečna C_{max} parekoksiba je bila po intramuskularni uporabi manjša kot po bolusni intravenski uporabi, kar je treba pripisati počasnejši zunajžilni absorpciji po intramuskularni aplikaciji. Tega zmanjšanja niso ocenili za klinično pomembnega, ker je C_{max} valdekoksiba po i.m. in i.v. vnosu parekoksiba primerljiva.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valdekoksiba po intravenski uporabi je približno 55 litrov. V koncentracijskem območju, doseženem z največjim priporočenim odmerkom 80 mg/dan, je vezava na beljakovine v plazmi približno 98 %. Valdekoksib – ne pa parekoksib – se znatno porazdeli v eritrocite.

Biotransformacija

Parekoksib se *in vivo* hitro in skoraj popolnoma pretvori v valdekoksib in propionsko kislino s plazemskim razpolovnim časom približno 22 minut. Izločanje valdekoksiba poteka z obsežno presnovo v jetrih, ki vključuje več poti, med drugim izoencima CYP3A4 in CYP2C9 citokroma P450 ter glukuronidacijo (približno 20 %) sulfonamidne skupine. V človeški plazmi je bil ugotovljen hidroksilirani presnovek valdekoksiba (po poti CYP), ki deluje kot zaviralec COX-2. Predstavlja približno 10 % koncentracije valdekoksiba; zaradi majhne koncentracije tega presnovka ni pričakovati, da bi imel pri uporabi terapevtskih odmerkov parekoksiba pomemben klinični učinek.

Izločanje

Valdekoksib se izloča s presnovo v jetrih; manj kot 5 % valdekoksiba se nespremenjenega izloči z urinom. V urinu ni nespremenjenega parekoksiba, v blatu pa se pojavlja le v sledih. Približno 70 % odmerka se izloči z urinom v obliki neaktivnih presnovkov. Plazemski očistek (CL_p) valdekoksiba je približno 6 l/uro. Po intravenskem ali intramuskularnem vnosu parekoksiba je razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) valdekoksiba približno 8 ur.

Starejši

Zdravilo Dynastat so v farmakokinetičnih in terapevtskih študijah dajali 335 starejšim bolnikom (starim od 65 do 96 let). Pri zdravih starejših preskušancih je bil navidezni peroralni očistek valdekoksiba zmanjšan, kar je povzročilo približno 40 % večjo plazemsko izpostavljenost valdekoksibu kot pri zdravih mladih preskušancih. Po prilagoditvi glede na telesno maso je bila ravnotežna plazemska izpostavljenost valdekoksibu pri starejših ženskah 16 % večja kot pri starejših moških (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različno stopnjo okvare ledvic, ki so intravensko dobili 20 mg zdravila Dynastat, se je parekoksib hitro očistil iz plazme. Ker izločanje valdekoksiba skozi ledvice ni pomembno za njegovo odstranjevanje, sprememb očistka valdekoksiba niso ugotovili niti pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali na dializi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter ni zmanjšala hitrosti ali obsega pretvorbe parekoksiba v valdekoksib. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) je treba zdravljenje začeti s polovičnim običajnim priporočenim odmerkom zdravila Dynastat, največji dnevni odmerek pa je treba zmanjšati na 40 mg, ker so pri teh bolnikih ugotovili več kot dvojno (130 %) izpostavljenost valdekoksibu. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bilo, zato uporaba zdravila Dynastat zanje ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri 2-kratni največji človeški izpostavljenosti parekoksibu ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je bila sistemska izpostavljenost valdekoksibu (aktivnemu presnovku parekoksiba) v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri psih in podganah približno 0,8-kratnik sistemske izpostavljenosti pri starejših osebah pri največjem priporočenem terapevtskem odmerku 80 mg na dan. Večji odmerki so bili povezani s poslabšanjem in upočasnjem zdravljenjem kožnih okužb, kar je verjetno učinek, povezan z zavrtjem COX-2.

V preskušanih reprodukcijske toksičnosti se je incidenca poimplantacijskih izgub, resorpcij in upočasnitve pridobivanja telesne mase ploda pojavila v odmerkih, ki v študijah na kuncih niso bili toksični za samico. Pri podganah niso ugotovili, da bi parekoksib vplival na plodnost samcev ali samic.

Učinkov parekoksiba niso ovrednotili v pozni nosečnosti in v pred- ali poporodnem obdobju.

Po aplikaciji enkratnega intravenskega odmerka parekoksiba doječim podganam so se parekoksib, valdekoksib in aktivni presnovek valdekoksiba v mleku pojavili v podobni koncentraciji, kot v plazmi doječe podgane.

Karcinogenega potenciala parekoksiba niso ocenili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev hidrogenfosfat
fosforjeva kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Vehikel

natrijev klorid
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila Dynastat ne smemo aplicirati v isti brizgi skupaj z opiodi.

Rekonstitucija raztopine natrijevega parekoksibata z uporabo raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje povzroči precipitacijo parekoksiba iz raztopine in zato **ni priporočljiva**.

Uporaba vode za injekcije **ni priporočljiva**, ker nastala raztopina ni izotonična.

Zdravila Dynastat ne smemo injicirati v intravensko pot, v katero apliciramo druga zdravila. Pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem je treba intravensko pot temeljito sprati z znano kompatibilno raztopino (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata ali kakšna druga intravenska tekočina, ki ni navedena v poglavju 6.6, ni priporočljivo, ker lahko povzroči precipitacijo natrijevega parekoksiba iz raztopine.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti nerekonstituiranega zdravila je 3 leta.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine, ki je ne smemo shranjevati v hladilniku ali zamrzovati, sta dokazani za obdobje do 24 ur pri temperaturi 25 °C. Torej je maksimalni rok uporabnosti rekonstituirane raztopine 24 ur. Vendar pa je treba zaradi tveganja mikrobiološke okužbe pri zdravilih za injiciranje rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če je rekonstitucija raztopine potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če tovrstni pogoji niso izpolnjeni, so čas shranjevanja in pogoji shranjevanja rekonstituirane raztopine pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj čas ne bi bil daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale z natrijevim parekoksibatom

5 ml steklene viale iz brezbarvnega stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume, zaščitenim s prevleko iz aluminija, ki ima na sredini vijolično polipropilensko pretržno zaporko, ki se odstrani na poteg.

Ampule vehikla

2 ml ampula: brezbarvno naravno steklo, tip I.

Zdravilo Dynastat je na voljo v obliki sterilne viale za enkratno uporabo, skupaj z 2 ml ampulo s polnitveno prostornino 2 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (glejte spodaj za različna pakiranja).

Velikosti pakiranj

Pakiranje 1 + 1: vsebuje 1 vialo praška in 1 ampulo vehikla.

Pakiranje 3 + 3: vsebuje 3 viale praška in 3 ampule vehikla.

Pakiranje 5 + 5: vsebuje 5 vial praška in 5 ampul vehikla.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Dynastat je treba pred uporabo rekonstituirati. Zdravilo Dynastat ne vsebuje konzervansov. Rekonstitucija mora potekati aseptično.

Vehikli za rekonstitucijo

Za pripravo raztopine 40 mg zdravila Dynastat uporabite 2 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Kot drugi vehikel za pripravo raztopine so dovoljeni **samo**:

- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje
- 4,5 mg/ml (0,45%) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje.

Postopek rekonstitucije

Za rekonstitucijo liofiliziranega parekoksiba (v obliki parekoksiba) uporabite aseptično tehniko. Odstranite vijolično pretržno zaporko, da boste razkrili osrednji del gumijastega zamaška vial s 40 mg parekoksiba. S sterilno iglo in brizgo izvlecite 2 ml dovoljenega vehikla; zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška in prenesite vehikel v 40 mg vialo. Prašek popolnoma raztopite tako, da vialo previdno obračate; pred uporabo rekonstituirano raztopino preglejte. Za enkratno uporabo je treba izvleči celotno vsebino vial.

Po rekonstituciji mora biti tekočina bistra raztopina. Zdravilo Dynastat je treba pregledati in se tako prepričati, da ne vsebuje delcev in ni obarvan. Če je raztopina obarvana, motna ali so v njej prisotni vidni delci, je ne smete uporabiti. Zdravilo Dynastat je treba uporabiti v 24 urah po rekonstituciji (glejte poglavje 6.3) ali pa ga zavreči.

Rekonstituirano zdravilo je izotonično.

Kompatibilnost z raztopinami v intravenski poti

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom smemo zdravilo Dynastat injicirati **samo** intravensko ali intramuskularno, ali v intravensko pot, po kateri teče:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze za infundiranje;
- 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopina natrijevega klorida in 50 mg/ml (5%) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/209/006-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 24 januar 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA: 40 mg viala****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/02/209/005****1. IME ZDRAVILA**

Dynastat 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

parekoksib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba v obliki natrijevega parekoksibata (42,36 mg). Po rekonstituciji z 2 ml vehikla znaša koncentracija parekoksiba 20 mg/ml. Tako 2 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 40 mg parekoksiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, fosforjevo kislino in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
samo za enkratno uporabo
za intravensko ali intramuskularno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj (v roku 24 ur, če je bilo rekonstituirano z uporabo aseptične tehnike) in se ga ne sme zamrzovati ali shranjevati v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila. Za več podatkov o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/209/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dynastat 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI: 40 mg

BESEDILO NA NALEPKI VIALE – EU/1/02/209/005

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynastat 40 mg prašek za injiciranje

parekoksib
i.v./i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA: 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/02/209/006****1. IME ZDRAVILA**

Dynastat 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

parekoksib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba v obliki natrijevega parekoksibata (42,36 mg). Po rekonstituciji z 2 ml vehikla znaša koncentracija parekoksiba 20 mg/ml. Tako 2 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 40 mg parekoksiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, fosforjevo kislino in natrijev hidroksid.

2 ml ampula vehikla vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom in 1 ampula z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
samo za enkratno uporabo
za intravensko ali intramuskularno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj (v roku 24 ur, če je bilo rekonstituirano z uporabo aseptične tehnike) in se ga ne sme zamrzovati ali shranjevati v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.
Za več podatkov o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/209/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dynastat 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA: 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/02/209/007****1. IME ZDRAVILA**

Dynastat 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

parekoksib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba v obliki natrijevega parekoksibata (42,36 mg). Po rekonstituciji z 2 ml vehikla znaša koncentracija parekoksiba 20 mg/ml. Tako 2 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 40 mg parekoksiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, fosforjevo kislino in natrijev hidroksid.

2 ml ampula vehikla vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

3 viale s praškom in 3 ampule z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
samo za enkratno uporabo
za intravensko ali intramuskularno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj (v roku 24 ur, če je bilo rekonstituirano z uporabo aseptične tehnike) in se ga ne sme zamrzovati ali shranjevati v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.
Za več podatkov o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/209/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dynastat 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA: 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/02/209/008****1. IME ZDRAVILA**

Dynastat 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

parekoksib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba v obliki natrijevega parekoksibata (42,36 mg). Po rekonstituciji z 2 ml vehikla znaša koncentracija parekoksiba 20 mg/ml. Tako 2 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 40 mg parekoksiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev hidrogenfosfat, fosforjevo kislino in natrijev hidroksid.

2 ml ampula vehikla vsebuje natrijev klorid, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

5 vial s praškom in 5 ampul z vehiklom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
samo za enkratno uporabo
za intravensko ali intramuskularno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano zdravilo je treba uporabiti takoj (v roku 24 ur, če je bilo rekonstituirano z uporabo aseptične tehnike) in se ga ne sme zamrzovati ali shranjevati v hladilniku.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.
Za več podatkov o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/209/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dynastat 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA AMPULI Z VEHIKLOM: 2 ml

BESEDILO NA NALEPKI AMPULE – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 in EU/1/02/209/008

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)

2. POSTOPEK UPORABE

vehikel za Dynastat 40 mg

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dynastat 40 mg prašek za raztopino za injiciranje parekoksib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dynastat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dynastat
3. Kako uporabljati zdravilo Dynastat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dynastat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dynastat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dynastat vsebuje učinkovino parekoksib.

Zdravilo Dynastat se uporablja za kratkotrajno zdravljenje bolečin pri odraslih po operaciji. Gre za zdravilo iz skupine t. i. zaviralcev COX-2 (to je okrajšava za "zaviralci ciklooksigenaze-2"). Bolečino in otekanje v telesu včasih povzročijo posebne snovi, ki se imenujejo *prostaglandini*. Zdravilo Dynastat deluje tako, da zmanjša količino prostaglandinov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dynastat

Ne uporabljajte zdravila Dynastat

- če ste alergični na parekoksib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste kdaj doživeli resno alergijsko reakcijo (zlasti resno kožno reakcijo) na katerokoli zdravilo
- če ste imeli alergijsko reakcijo na skupino zdravil, imenovano "sulfonamidi" (npr. nekateri antibiotiki za zdravljenje okužb)
- če imate trenutno razjedo na želodcu ali črevesju ali krvavitev v želodcu ali črevesju
- če ste kdaj doživeli alergijsko reakcijo na acetilsalicilno kislino (aspirin) ali na druga zdravila proti bolečinam – NSAID (npr. ibuprofen) ali na zaviralce COX-2. Taka reakcija lahko vključuje piskajoče dihanje (bronhospazem), zelo zamašen nos, srbenje kože, izpuščaji ali otekanje obraza, ustnic ali jezika, druge alergijske reakcije ali nosne polipe po jemanju teh zdravil
- če ste noseči več kot 6 mesecev
- če dojite
- če imate hudo bolezen jeter
- če imate vnetno bolezen črevesa (ulcerozni kolitis ali Crohnovo bolezen)
- če imate srčno popuščanje
- če imate predvideno operacijo na srcu ali operacijo na žilah (vključno s katerokoli operacijo na koronarnih arterijah)
- če imate potrjeno srčno bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, npr. ste imeli srčni infarkt, možgansko kap, lažjo obliko možganske kapi (tranzitorna ishemična ataka – TIA), ali zamašitev krvnih žil, ki vodijo do srca ali možganov, ali operativno odstranitev ali obvod zamašenega dela
- če imate ali ste imeli težave s krvnim obtokom (bolezen perifernih arterij)

Če karkoli od naštetega velja za vas, injekcije ne boste dobili, zato **morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ne uporabljajte zdravila Dynastat, če imate trenutno razjedo na želodcu ali črevesju ali krvavitev iz prebavil.

Ne uporabljajte zdravila Dynastat, če imate hudo bolezen jeter.

Pred začetkom uporabe zdravila Dynastat se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj prej imeli razjedo, krvavitev ali predrtje (perforacijo) v prebavilih
- če jemljete acetilsalicilno kislino (aspirin) ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ibuprofen)
- če kadite ali uživate alkohol
- če imate sladkorno bolezen
- če imate angino pektoris, krvne strdke, zvišan krvni tlak ali zvečano raven holesterola
- če jemljete antitrombotična zdravila
- če trpite zaradi zastajanja tekočine (edemov)
- če imate ali ste imeli bolezen jeter ali ledvic
- če ste dehidrirani – to se lahko zgodi, če ste imeli drisko, ste bruhal ali niste mogli piti
- če imate kakšno okužbo, ker lahko to zdravilo prikrije zvišano telesno temperaturo (ki je znak okužbe)
- če jemljete zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin/varfarinu podobne antikoagulate ali novejšje peroralne antikoagulate, npr. apiksaban, dabigatran in rivaroksaban)
- če uporabljate zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (npr. prednizon)
- če uporabljate zdravila za zdravljenje depresije iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (npr. sertralin)

Zdravilo Dynastat lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka ali poslabšanje obstoječega zvišanega krvnega tlaka, kar lahko posledično poveča pogostost neželenih učinkov povezanih z boleznimi srca. Vaš zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom Dynastat morda želel nadzirati vaš krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, se zdravila Dynastat ne sme dajati.

Druga zdravila in zdravilo Dynastat

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. Pri zdravljenju lahko včasih pride do medsebojnih delovanj. Zdravnik bo morda moral zmanjšati odmerek zdravila Dynastat ali drugih zdravil, ali pa boste morali vzeti drugačno zdravilo. Posebej pomembno je, da omenite:

- acetilsalicilno kislino (aspirin) ali druga protivnetna zdravila
- flukonazol – uporablja se pri glivičnih okužbah
- zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in diuretike – uporabljajo se pri visokem krvnem tlaku in boleznih srca
- ciklosporin ali takrolimus – uporabljata se po presaditvah
- varfarin ali druga varfarinu podobna zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje krvnih strdkov, vključno z novejšimi zdravili, kot so apiksaban, dabigatran in rivaroksaban
- litij – uporablja se za zdravljenje depresije
- rifampicin – uporablja se pri bakterijskih okužbah
- antiaritmike – uporabljajo se za zdravljenje nerednega srčnega utripa
- fenitoin ali karbamazepin – uporabljata se pri epilepsiji
- metotreksat – uporablja se pri revmatoidnem artritisu in raku

- diazepam – uporablja se za pomiritev in pri tesnobi
- omeprazol – uporablja se za zdravljenje razjed

Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Če ste noseči ali poizkušate zanositi**, to povejte zdravniku. Zdravila Dynastat ni priporočljivo uporabljati v prvih 6 mesecih nosečnosti in zdravila Dynastat ne smete prejeti v zadnjih 3 mesecih nosečnosti.
- **Če dojite**, ne smete prejeti zdravila Dynastat, ker lahko majhna količina zdravila Dynastat prehaja v vaše mleko.
- Zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zdravilom Dynastat, je morda težje zanositi. Če načrtujete zanositev ali če imate težave pri zanositvi, to povejte svojemu zdravniku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po injekciji omotični ali utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Dynastat vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Dynastat

Zdravilo Dynastat vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Preden boste dobili injekcijo, bo prašek raztopil/a. Raztopino vam bo injiciral/a v veno ali mišico. Injekcijo se lahko da hitro in neposredno v veno ali v že napeljano intravensko pot (tanko cevko, ki teče v veno), lahko pa se jo da počasi in globoko v mišico. Zdravilo Dynastat boste dobivali le kratek čas in samo za ublažitev bolečin.

Običajni začetni odmerek je 40 mg.

Dodatni odmerek – 20 ali 40 mg – lahko prejmete od 6 do 12 ur po prvem.

V 24 urah ne boste dobili več kot 80 mg.

Nekateri bolniki lahko dobijo manjše odmerke:

- bolniki, ki imajo težave z jetri
- bolniki, ki imajo hude težave z ledvicami
- bolniki, starejši od 65 let, ki tehtajo manj kot 50 kg
- bolniki, ki jemljejo flukonazol

Če zdravilo Dynastat uporabite sočasno z močnimi zdravili proti bolečinam (imenovanimi opioidni analgetiki), kot je npr. morfin, je odmerek zdravila Dynastat enak kot je obrazloženo zgoraj.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Dynastat, kot bi smeli, se pri vas lahko pojavijo neželeni učinki, opisani pri uporabi običajnih odmerkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Dynastat in nemudoma obvestite zdravnika:

- če se vam kjerkoli na telesu (npr. na koži, v ustih, na očeh, obrazu, ustnicah ali jeziku) pojavijo izpuščaji ali razjede, ali če se vam pojavijo kakršnikoli drugi znaki alergijske reakcije, npr.

izpuščaj na koži, otekanje obraza, ustnic ali jezika, ki lahko povzroči piskajoče ali težko dihanje ali požiranje – to se pojavi **redko**

- če se vam na koži pojavijo mehurji ali se vam koža lupi – to se pojavi **redko**
- kožne reakcije se lahko pojavijo kadarkoli, vendar so najpogostejše prvi mesec zdravljenja; kot kaže, so pri valdekoksimu (zdravilu, ki je sorodno parekoksimu) pogostejše kot pri drugih zaviralcih COX-2
- če imate zlatenico (porumenelost kože ali očesnih beločnic)
- če imate kakršnekoli znake krvavitve v želodec ali črevo, npr. iztrebljanje črnega ali krvavega blata ali bruhanje krvi

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- slabost s siljenjem na bruhanje

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- sprememba krvnega tlaka (zvišanje ali znižanje)
- pojavijo se lahko bolečine v hrbtu
- gležnji, stopala in noge lahko otečejo (zastajanje tekočine)
- pojavi se lahko občutek omrtvelosti - vaša koža lahko izgubi občutljivost za bolečino in dotik
- pojavijo se lahko bruhanje, bolečine v želodcu, prebavne motnje, zaprtost, napenjanje in vetrovi
- preiskave lahko pokažejo nenormalno delovanje ledvic
- bolnik je lahko vznemirjen ali težko zaspi
- omotica
- obstaja tveganje za anemijo - spremembe v rdečih krvničkah po operaciji, ki lahko povzročijo utrujenost in zasoplost
- pojavi se lahko vnetje žrela ali težko dihanje (kratka sapa)
- srbenje kože
- izločanje manjše količine urina kot ponavadi
- sindrom suhe jamice (vnetje in bolečina po izdrtju zoba)
- povečano znojenje
- nizka raven kalija pri preiskavah krvi

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- srčni napad
- obstaja nevarnost možganskožilnih bolezni, npr. možganska kap ali prehodni ishemični napad (prehodno zmanjšan pretok krvi v možgane)/mini možganska kap ali angina pectoris ali ovira do krvnih žil, srca ali možganov
- krvni strdek v pljučih
- poslabšanje visokega krvnega tlaka
- razjede v prebavilih, kronični refluks želodčne kisline (vračanje želodčne kisline iz želodca v požiralnik)
- srce lahko bije počasneje
- nizek krvni tlak ko stojite
- preiskave krvi lahko pokažejo nenormalno delovanje jeter
- pojavi se lahko nagnjenost k podplutbam zaradi zmanjšanja števila trombocitov
- kirurške rane se lahko okužijo, nenormalen izcedek iz kirurške rane
- obarvanje kože ali modrice
- zapleti s celjenjem ran po operaciji
- visoka raven sladkorja pri preiskavah krvi
- bolečina na mestu injiciranja ali reakcija na mestu injiciranja
- izpuščaj ali izbočen srbeč izpuščaj (koprivnica)
- anoreksija (izguba apetita)
- bolečina v sklepih
- visoka raven encimov pri preiskavah krvi, ki kaže na poškodbo ali obremenitev srca, možganov ali mišičnega tkiva
- suha usta

- mišična oslabelost
- bolečina v ušesu
- neobičajni zvoki v trebuhu

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- izpuščaj ali razjeda na kateremkoli delu vašega telesa (npr. koža, usta, oči, obraz, ustnice ali jezik) ali kakršnikoli drugi znaki alergijske reakcije, na primer kožni izpuščaj, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave pri dihanju in požiranju (možnost smrtnega izzida)
- otekanje ali luščenje kože oziroma nastanek mehurjev
- akutna odpoved ledvic
- hepatitis (vnetje jeter)
- vnetje požiralnika (ezofagitis)
- vnetje trebušne slinavke (lahko povzroči bolečino v trebuhu)

Neznani: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- kolaps zaradi hudega znižanja krvnega tlaka
- srčno popuščanje
- odpoved ledvic
- hitro ali neredno bitje srca
- zasoplost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dynastat

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.

Priporočljivo je, da se rekonstituirano raztopino zdravila Dynastat uporabi čimprej po mešanju praška z vehiklom; vendar pa se raztopino lahko shranjuje, če se strogo upošteva navodila, ki so navedena na koncu tega navodila.

Raztopina za injiciranje mora biti bistra, brezbarvna tekočina. **Če so v raztopini za injiciranje delci** ali sta prašek ali raztopina obarvana, raztopina ne bo uporabljena.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dynastat

- Učinkovina je parekoksib (v obliki natrijevega parekoksibata). Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba, kar ustreza 42,36 mg natrijevega parekoksibata. Končna koncentracija parekoksiba po rekonstituciji z 2 ml vehikla je 20 mg/ml. Po rekonstituciji z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida zdravilo Dynastat vsebuje približno 0,44 mEq natrija na vialo.

- Druge sestavine zdravila so:
natrijev hidrogenfosfat
fosforjeva kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Izgled zdravila Dynastat in vsebina pakiranja

Zdravilo Dynastat je na voljo v obliki belega do belkastega praška.
Prašek je pakiran v brezbarvne steklene viala (5 ml) z zamaškom, zaščitenim s prevleko iz aluminija, ki ima na sredini vijolično pretržno zaporko, ki se odstrani na poteg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel:+49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 4301

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,

Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

<-----

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 40 mg, intravensko (i.v.) ali intramuskularno (i.m.), ter nato vsakih 6 do 12 ur 20 mg ali 40 mg, glede na potrebo, vendar ne več od 80 mg/dan. Intravensko bolusno injekcijo se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot. Intramuskularno injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico.

Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo.

Kardiovaskularno tveganje zaradi specifičnih zaviralcev ciklooksigenaze-2 (COX-2) se lahko poveča s povečevanjem odmerka in s trajanjem izpostavljenosti zdravilu. Zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih hude hipotenzije, ki se je pojavila kmalu po aplikaciji parekoksiba. V nekaterih primerih ni bilo drugih znakov anafilakse. Zdravnik naj bo pripravljen na zdravljenje hude hipotenzije.

Zdravilo se aplicira kot intramuskularna (i.m.) ali intravenska (i.v.) injekcija. I.m. injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico, i.v. bolusno injekcijo pa se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot.

Aplikacija, različna od intravenske ali intramuskularne

Načinov aplikacije, različnih od intravenskega ali intramuskularnega (npr. intraartikularna, intratekalna aplikacija), niso preučevali in se jih ne sme uporabljati.

Vehikli za rekonstitucijo

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Rekonstituira se ga lahko le z naslednjim:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje; ali
- 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje/infundiranje

Naslednjih raztopin se za pripravo **ne sme** uporabljati:

- Rekonstitucija z uporabo raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje povzroči precipitacijo parekoksiba iz raztopine in zato **ni priporočljiva**.
- Uporaba sterilne vode za injekcije ni priporočljiva, ker nastala raztopina **ni izotonična**.

Postopek rekonstitucije

Za rekonstitucijo liofiliziranega parekoksiba (v obliki natrijevega parekoksibata) uporabite aseptično tehniko.

40-mg viala: Odstranite vijolično pretržno zaporko, da boste razkrili osrednji del gumijastega zamaška 40-mg viala parekoksiba. S sterilno iglo in brizgo izvlecite 2 ml dovoljenega vehikla; zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška in prenesite vehikel v 40-mg vialo parekoksiba.

Prašek popolnoma raztopite s previdnim obračanjem viala; pred uporabo rekonstituirano raztopino preglejte.

Rekonstituirane raztopine ne smete uporabiti, če je obarvana, motna ali so v njej delci.

Za enkratno uporabo je treba izvleči celotno vsebino viala. Če je potreben odmerek, manjši od 40 mg, je treba presežek zdravila zavreči.

Kompatibilnost v intravenski poti

Če zdravilo Dynastat kombiniramo v raztopini z drugimi zdravili, lahko pride do precipitacije, zato zdravila Dynastat ne smemo mešati z drugimi zdravili niti med rekonstitucijo niti med injiciranjem. Če se pri bolniku uporablja ista intravenska pot za injiciranje drugih zdravil, je treba pot pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem ustrezno sprati z raztopino, za katero je znano, da je kompatibilna.

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom se sme zdravilo Dynastat injicirati samo intravensko ali intramuskularno, oziroma v intravensko pot, po kateri teče:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za infundiranje;
- 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopina natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Ni priporočljivo, da bi zdravilo injicirali v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje ali kakršnakoli druga intravenska tekočina, ki ni navedena v tem poglavju, ker to lahko povzroči precipitacijo iz raztopine.

Raztopina je namenjena samo za enkratno uporabo in se je ne sme shranjevati v hladilniku ali zmrzovalniku.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine sta dokazani za obdobje do 24 ur pri temperaturi 25 °C. Torej je maksimalni rok uporabnosti rekonstituirane raztopine 24 ur. Vendar pa je treba zaradi tveganja mikrobiološke okužbe pri zdravilih za injiciranje rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če tovrstni pogoji niso izpolnjeni, so čas shranjevanja in pogoji shranjevanja rekonstituirane raztopine pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj čas ne bi bil daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.

Navodilo za uporabo

Dynastat 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje parekoksib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dynastat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dynastat
3. Kako uporabljati zdravilo Dynastat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dynastat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dynastat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Dynastat vsebuje učinkovino parekoksib.

Zdravilo Dynastat se uporablja za kratkotrajno zdravljenje bolečin pri odraslih po operaciji. Gre za zdravilo iz skupine t. i. zaviralcev COX-2 (to je okrajšava za "zaviralci ciklooksigenaze-2"). Bolečino in otekanje v telesu včasih povzročijo posebne snovi, ki se imenujejo *prostaglandini*. Zdravilo Dynastat deluje tako, da zmanjša količino prostaglandinov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dynastat

Ne uporabljajte zdravila Dynastat

- če ste alergični na parekoksib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste kdaj doživeli resno alergijsko reakcijo (zlasti resno kožno reakcijo) na katerokoli zdravilo
- če ste imeli alergijsko reakcijo na skupino zdravil, imenovano "sulfonamidi" (npr. nekateri antibiotiki za zdravljenje okužb)
- če imate trenutno razjedo na želodcu ali črevesju ali krvavitev v želodcu ali črevesju
- če ste kdaj doživeli alergijsko reakcijo na acetilsalicilno kislino (aspirin) ali na druga zdravila proti bolečinam – NSAID (npr. ibuprofen) ali na zaviralce COX-2. Taka reakcija lahko vključuje piskajoče dihanje (bronhospazem), zelo zamašen nos, srbenje kože, izpuščaji ali otekanje obraza, ustnic ali jezika, druge alergijske reakcije ali nosne polipe po jemanju teh zdravil
- če ste noseči več kot 6 mesecev
- če dojite
- če imate hudo bolezen jeter
- če imate vnetno bolezen črevesa (ulcerozni kolitis ali Crohnovo bolezen)
- če imate srčno popuščanje
- če imate predvideno operacijo na srcu ali operacijo na žilah (vključno s katerokoli operacijo na koronarnih arterijah)
- če imate potrjeno srčno bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, npr. ste imeli srčni infarkt, možgansko kap, lažjo obliko možganske kapi (tranzitorna ishemična ataka – TIA), ali zamašitev krvnih žil, ki vodijo do srca ali možganov, ali operativno odstranitev ali obvod zamašenega dela
- če imate ali ste imeli težave s krvnim obtokom (bolezen perifernih arterij)

Če karkoli od naštetega velja za vas, injekcije ne boste dobili, zato **morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ne uporabljajte zdravila Dynastat, če imate trenutno razjedo na želodcu ali črevesju ali krvavitev iz prebavil.

Ne uporabljajte zdravila Dynastat, če imate hudo bolezen jeter.

Pred začetkom uporabe zdravila Dynastat se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj prej imeli razjedo, krvavitev ali predrtnje (perforacijo) v prebavilih
- če jemljete acetilsalicilno kislino (aspirin) ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ibuprofen)
- če kadite ali uživate alkohol
- če imate sladkorno bolezen
- če imate angino pectoris, krvne strdke, zvišan krvni tlak ali zvečano raven holesterola
- če jemljete antitrombotična zdravila
- če trpite zaradi zastajanja tekočine (edemov)
- če imate ali ste imeli bolezen jeter ali ledvic
- če ste dehidrirani – to se lahko zgodi, če ste imeli drisko, ste bruhal ali niste mogli piti
- če imate kakšno okužbo, ker lahko to zdravilo prikrije zvišano telesno temperaturo (ki je znak okužbe)
- če jemljete zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin/varfarinu podobne antikoagulate ali novejšje peroralne antikoagulate, npr. apiksaban, dabigatran in rivaroksaban)
- če uporabljate zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (npr. prednizon)
- če uporabljate zdravila za zdravljenje depresije iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (npr. sertralin)

Zdravilo Dynastat lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka ali poslabšanje obstoječega zvišanega krvnega tlaka, kar lahko posledično poveča pogostost neželenih učinkov povezanih z boleznimi srca. Vaš zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom Dynastat morda želel nadzirati vaš krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, se zdravila Dynastat ne sme dajati.

Druga zdravila in zdravilo Dynastat

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. Pri zdravljenju lahko včasih pride do medsebojnih delovanj. Zdravnik bo morda moral zmanjšati odmerek zdravila Dynastat ali drugih zdravil, ali pa boste morali vzeti drugačno zdravilo. Posebej pomembno je, da omenite:

- acetilsalicilno kislino (aspirin) ali druga protivnetna zdravila
- flukonazol – uporablja se pri glivičnih okužbah
- zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in diuretike – uporabljajo se pri visokem krvnem tlaku in boleznih srca
- ciklosporin ali takrolimus – uporabljata se po presaditvah
- varfarin ali druga varfarinu podobna zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje krvnih strdkov, vključno z novejšimi zdravili, kot so apiksaban, dabigatran in rivaroksaban
- litij – uporablja se za zdravljenje depresije
- rifampicin – uporablja se pri bakterijskih okužbah
- antiaritmike – uporabljajo se za zdravljenje nerednega srčnega utripa
- fenitoin ali karbamazepin – uporabljata se pri epilepsiji
- metotreksat – uporablja se pri revmatoidnem artritisu in raku

- diazepam – uporablja se za pomiritev in pri tesnobi
- omeprazol – uporablja se za zdravljenje razjed

Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Če ste noseči ali poizkušate zanositi**, to povejte zdravniku. Zdravila Dynastat ni priporočljivo uporabljati v prvih 6 mesecih nosečnosti in zdravila Dynastat ne smete prejeti v zadnjih 3 mesecih nosečnosti.
- **Če dojite**, ne smete prejeti zdravila Dynastat, ker lahko majhna količina zdravila Dynastat prehaja v vaše mleko.
- Zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zdravilom Dynastat, je morda težje zanositi. Če načrtujete zanositev ali če imate težave pri zanositvi, to povejte svojemu zdravniku.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po injekciji omotični ali utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Dynastat vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 23 mg natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Dynastat

Zdravilo Dynastat vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Preden boste dobili injekcijo, bo prašek raztopil/a. Raztopino vam bo injiciral/a v veno ali mišico. Injekcijo se lahko da hitro in neposredno v veno ali v že napeljano intravensko pot (tanko cevko, ki teče v veno), lahko pa se jo da počasi in globoko v mišico. Zdravilo Dynastat boste dobivali le kratek čas in samo za ublažitev bolečin.

Običajni začetni odmerek je 40 mg.

Dodatni odmerek – 20 ali 40 mg – lahko prejmete od 6 do 12 ur po prvem.

V 24 urah ne boste dobili več kot 80 mg.

Nekateri bolniki lahko dobijo manjše odmerke:

- bolniki, ki imajo težave z jetri
- bolniki, ki imajo hude težave z ledvicami
- bolniki, starejši od 65 let, ki tehtajo manj kot 50 kg
- bolniki, ki jemljejo flukonazol

Če zdravilo Dynastat uporabite sočasno z močnimi zdravili proti bolečinam (imenovanimi opioidni analgetiki), kot je npr. morfin, je odmerek zdravila Dynastat enak kot je obrazloženo zgoraj.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Dynastat, kot bi smeli, se pri vas lahko pojavijo neželeni učinki, opisani pri uporabi običajnih odmerkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Dynastat in nemudoma obvestite zdravnika:

- če se vam kjerkoli na telesu (npr. na koži, v ustih, na očeh, obrazu, ustnicah ali jeziku) pojavijo izpuščaji ali razjede, ali če se vam pojavijo kakršnikoli drugi znaki alergijske reakcije, npr.

izpuščaj na koži, otekanje obraza, ustnic ali jezika, ki lahko povzroči piskajoče ali težko dihanje ali požiranje – to se pojavi **redko**

- če se vam na koži pojavijo mehurji ali se vam koža lupi – to se pojavi **redko**
- kožne reakcije se lahko pojavijo kadarkoli, vendar so najpogostejše prvi mesec zdravljenja; kot kaže, so pri valdekoksimu (zdravilu, ki je sorodno parekoksimu) pogostejše kot pri drugih zaviralcih COX-2
- če imate zlatenico (porumenelost kože ali očesnih beločnic)
- če imate kakršnekoli znake krvavitve v želodec ali črevo, npr. iztrebljanje črnega ali krvavega blata ali bruhanje krvi

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- slabost s siljenjem na bruhanje

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- sprememba krvnega tlaka (zvišanje ali znižanje)
- pojavijo se lahko bolečine v hrbtu
- gležnji, stopala in noge lahko otečejo (zastajanje tekočine)
- pojavi se lahko občutek omrtvelosti - vaša koža lahko izgubi občutljivost za bolečino in dotik
- pojavijo se lahko bruhanje, bolečine v želodcu, prebavne motnje, zaprtost, napenjanje in vetrovi
- preiskave lahko pokažejo nenormalno delovanje ledvic
- bolnik je lahko vznemirjen ali težko zaspi
- omotica
- obstaja tveganje za anemijo - spremembe v rdečih krvničkah po operaciji, ki lahko povzročijo utrujenost in zasoplost
- pojavi se lahko vnetje žrela ali težko dihanje (kratka sapa)
- srbenje kože
- izločanje manjše količine urina kot ponavadi
- sindrom suhe jamice (vnetje in bolečina po izdrtju zoba)
- povečano znojenje
- nizka raven kalija pri preiskavah krvi

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- srčni napad
- obstaja nevarnost možganskožilnih bolezni, npr. možganska kap ali prehodni ishemični napad (prehodno zmanjšan pretok krvi v možgane)/mini možganska kap ali angina pectoris ali ovira do krvnih žil, srca ali možganov
- krvni strdek v pljučih
- poslabšanje visokega krvnega tlaka
- razjede v prebavilih, kronični refluks želodčne kisline (vračanje želodčne kisline iz želodca v požiralnik)
- srce lahko bije počasneje
- nizek krvni tlak ko stojite
- preiskave krvi lahko pokažejo nenormalno delovanje jeter
- pojavi se lahko nagnjenost k podplutbam zaradi zmanjšanja števila trombocitov
- kirurške rane se lahko okužijo, nenormalen izcedek iz kirurške rane
- obarvanje kože ali modrice
- zapleti s celjenjem ran po operaciji
- visoka raven sladkorja pri preiskavah krvi
- bolečina na mestu injiciranja ali reakcija na mestu injiciranja
- izpuščaj ali izbočen srbeč izpuščaj (koprivnica)
- anoreksija (izguba apetita)
- bolečina v sklepih
- visoka raven encimov pri preiskavah krvi, ki kaže na poškodbo ali obremenitev srca, možganov ali mišičnega tkiva
- suha usta

- mišična oslabeledost
- bolečina v ušesu
- neobičajni zvoki v trebuhu

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- izpuščaj ali razjeda na kateremkoli delu vašega telesa (npr. koža, usta, oči, obraz, ustnice ali jezik) ali kakršnikoli drugi znaki alergijske reakcije, na primer kožni izpuščaj, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave pri dihanju in požiranju (možnost smrtnega izzida)
- otekanje ali luščenje kože oziroma nastanek mehurjev
- akutna odpoved ledvic
- hepatitis (vnetje jeter)
- vnetje požiralnika (ezofagitis)
- vnetje trebušne slinavke (lahko povzroči bolečino v trebuhu)

Neznani: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- kolaps zaradi hudega znižanja krvnega tlaka
- srčno popuščanje
- odpoved ledvic
- hitro ali neredno bitje srca
- zasoplost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dynastat

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila pred rekonstitucijo niso potrebna posebna navodila.

Priporočljivo je, da se rekonstituirano raztopino zdravila Dynastat uporabi čimprej po mešanju praška z vehiklom; vendar pa se raztopino lahko shranjuje, če se strogo upošteva navodila, ki so navedena na koncu tega navodila.

Raztopina za injiciranje mora biti bistra, brezbarvna tekočina. **Če so v raztopini za injiciranje delci** ali sta prašek ali raztopina obarvana, raztopina ne bo uporabljena.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dynastat

- Učinkovina je parekoksib (v obliki natrijevega parekoksibata). Ena viala vsebuje 40 mg parekoksiba, kar ustreza 42,36 mg natrijevega parekoksibata. Končna koncentracija parekoksiba po rekonstituciji z 2 ml vehikla je 20 mg/ml. Po rekonstituciji z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida zdravilo Dynastat vsebuje približno 0,44 mEq natrija na vialo.

- Druge sestavine zdravila so:
Prašek
natrijev hidrogenfosfat
fosforjeva kislina in/ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel
natrijev klorid
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

Izgled zdravila Dynastat in vsebina pakiranja

Zdravilo Dynastat je na voljo v obliki belega do belkastega praška.
Prašek je pakiran v brezbarvne steklene viale (5 ml) z zamaškom, zaščitenim s prevleko iz aluminija, ki ima na sredini vijolično pretržno zaporko, ki se odstrani na poteg.
Vehikel je pakiran v brezbarvne ampule (2 ml) iz nevtralnega stekla.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká Republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

<-----

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje: Priporočeni odmerek je 40 mg, intravensko (i.v.) ali intramuskularno (i.m.), ter nato vsakih 6 do 12 ur 20 mg ali 40 mg, glede na potrebo, vendar ne več od 80 mg/dan. Intravensko bolusno injekcijo se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot. Intramuskularno injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico.

Kliničnih izkušenj z več kot tridnevno uporabo zdravila Dynastat je malo.

Kardiovaskularno tveganje zaradi specifičnih zaviralcev ciklooksigenaze-2 (COX-2) se lahko poveča s povečevanjem odmerka in s trajanjem izpostavljenosti zdravilu. Zato mora biti zdravljenje čim krajše in z najmanjšim učinkovitim dnevnim odmerkom.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih hude hipotenzije, ki se je pojavila kmalu po aplikaciji parekoksiba. V nekaterih primerih ni bilo drugih znakov anafilakse. Zdravnik naj bo pripravljen na zdravljenje hude hipotenzije.

Zdravilo se aplicira kot intramuskularna (i.m.) ali intravenska (i.v.) injekcija. I.m. injekcijo je treba dajati počasi in globoko v mišico, i.v. bolusno injekcijo pa se lahko daje hitro in neposredno v veno ali v obstoječo intravensko pot.

Aplikacija, različna od intravenske ali intramuskularne

Načinov aplikacije, različnih od intravenskega ali intramuskularnega (npr. intraartikularna, intratekalna aplikacija), niso preučevali in se jih ne sme uporabljati.

Vehikli za rekonstitucijo

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Rekonstituira se ga lahko le z naslednjim:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje; ali
- 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje/infundiranje

Naslednjih raztopin se za pripravo **ne sme** uporabljati:

- Rekonstitucija z uporabo raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) glukoze v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje povzroči precipitacijo parekoksiba iz raztopine in zato **ni priporočljiva**.
- Uporaba sterilne vode za injekcije ni priporočljiva, ker nastala raztopina **ni izotonična**.

Postopek rekonstitucije

Za rekonstitucijo liofiliziranega parekoksiba (v obliki natrijevega parekoksibata) uporabite aseptično tehniko.

40-mg viala: Odstranite vijolično pretržno zaporko, da boste razkrili osrednji del gumijastega zamaška 40-mg viala parekoksiba. S sterilno iglo in brizgo izvlecite 2 ml dovoljenega vehikla; zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška in prenesite vehikel v 40-mg vialo parekoksiba.

Prašek popolnoma raztopite s previdnim obračanjem viala; pred uporabo rekonstituirano raztopino preglejte.

Rekonstituirane raztopine ne smete uporabiti, če je obarvana, motna ali so v njej delci.

Za enkratno uporabo je treba izvleči celotno vsebino viala. Če je potreben odmerek, manjši od 40 mg, je treba presežek zdravila zavreči.

Kompatibilnost v intravenski poti

Če zdravilo Dynastat kombiniramo v raztopini z drugimi zdravili, lahko pride do precipitacije, zato zdravila Dynastat ne smemo mešati z drugimi zdravili niti med rekonstitucijo niti med injiciranjem. Če se pri bolniku uporablja ista intravenska pot za injiciranje drugih zdravil, je treba pot pred injiciranjem zdravila Dynastat in po njem ustrezno sprati z raztopino, za katero je znano, da je kompatibilna.

Po rekonstituciji z dovoljenim vehiklom se sme zdravilo Dynastat injicirati samo intravensko ali intramuskularno, oziroma v intravensko pot, po kateri teče:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje/infundiranje;
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za infundiranje;
- 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopina natrijevega klorida in 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za injiciranje/infundiranje; ali
- raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje.

Ni priporočljivo, da bi zdravilo injicirali v intravensko pot, po kateri teče 50 mg/ml (5 %) glukoza v raztopini Ringerjevega laktata za injiciranje ali kakršnakoli druga intravenska tekočina, ki ni navedena v tem poglavju, ker to lahko povzroči precipitacijo iz raztopine.

Raztopina je namenjena samo za enkratno uporabo in se je ne sme shranjevati v hladilniku ali zmrzovalniku.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine sta dokazani za obdobje do 24 ur pri temperaturi 25 °C. Torej je maksimalni rok uporabnosti rekonstituirane raztopine 24 ur. Vendar pa je treba zaradi tveganja mikrobiološke okužbe pri zdravilih za injiciranje rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Če tovrstni pogoji niso izpolnjeni, so čas shranjevanja in pogoji shranjevanja rekonstituirane raztopine pred uporabo odgovornost uporabnika; običajno naj čas ne bi bil daljši od 12 ur pri temperaturi 25 °C.