I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (42,36 mg parekoksibo natrio druskos pavidalu). Miltelius ištirpinus, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. 2 mililitruose paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas. Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio.

Dynastat ištirpinus 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpale, flakone yra maždaug 0,44 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).
Balti arba balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trumpalaikiam pooperacinio skausmo malšinimui suaugusiesiems.

Skirti pacientui selektyvųjį ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorių galima tik įvertinus visą galimą riziką pacientui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Rekomenduojama dozė yra 40 mg leisti į veną (i.v.) arba į raumenis (i.m.); prireikus galima dar suleisti 20 mg ar 40 mg kas 6-12 valandų, bet ne daugiau kaip 80 mg per dieną.

Vartojant specifinius COX-2 inhibitorius, kardiovaskulinė rizika gali didėti, didėjant dozei ir ilgėjant ekspozicijai, todėl reikia kiek įmanoma trumpiau vartoti mažiausią veiksmingą paros dozę. Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris paras patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimas kartu su opioidiniais analgetikais.
Opioidinius analgetikus galima vartoti kartu su parekoksibu pagal ankstesnėje pastraipoje pateiktas dozavimo rekomendacijas. Visais klinikinio įvertinimo atvejais parekoksibas buvo vartojamas pastoviais laiko intervalais, o opioidai vartojami pagal poreikį.

Senyviems pacientams
Senyviems (≥ 65 metų) pacientams paprastai dozės keisti nereikia. Tačiau senyviems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg, gydymo pradžioje reikia vartoti pusę rekomenduojamos Dynastat dozės ir didžiausią paros dozę sumažinti iki 40 mg (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Klinikinės patirties gydant pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo ≥ 10), nėra, todėl tokiems pacientams šį vaistinį preparatą vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir

5.2 skyrius). Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi nežymiai (*Child-Pugh* rodmuo 5-6), paprastai dozės keisti nereikia. Dynastat reikia pradėti vartoti atsargiai ir po pusę įprastinės rekomenduojamos dozės pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų ligomis (*Child-Pugh* rodmuo 7-9), o didžiausią paros dozę reikia sumažinti iki 40 mg.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml per minutę), arba pacientams, kurių organizme linkę kauptis skysčiai, gydymo pradžioje reikia vartoti mažiausią rekomenduojamą vaistinio preparato dozę (20 mg) ir atidžiai stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Remiantis farmakokinetinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml per minutę), dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija
Parekoksibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra. Todėl parekoksibo vartoti tokiems pacientams nerekomenduojama.

Vartojimo metodas
Vaistinį preparatą galima suleisti boliusu tiesiai į veną arba į esamą intraveninę sistemą. Į raumenis reikia leisti lėtai, adatą giliai įduriant į raumenį. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Dynastat tirpinant kartu su kitų vaistinių preparatų tirpalais, gali susidaryti nuosėdų, todėl tirpinant arba leidžiant Dynastat, vaistinio preparato negalima maišyti su kokiais nors kitais vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems per tą pačią i. v. sistemą leidžiama kitų vaistinių preparatų, prieš Dynastat injekciją ir po jos i. v. sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu.

Su tinkamu tirpikliu paruoštą Dynastat galima leisti **tik** į veną arba į raumenį arba į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama išvardytų tirpalų:

- natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- gliukozės 50 mg/ml (5%) infuzinio tirpalo;
- natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45%) ir gliukozės 50 mg/ml (5%) injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- Ringerio laktato injekcinio tirpalo.

Vaistinį preparatą leisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojamas gliukozės 50 mg/ml (5%) Ringerio laktato injekcinis arba kitoks anksčiau nepaminėtas intraveninis tirpalas, **nerekomenduojama**, nes tirpale gali susidaryti nuosėdų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Buvo sunkių kurio nors tipo vaistinių preparatų sukeltų alerginių reakcijų, ypač odos, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas, reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (RVESS sindromas), toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema, arba paciento jautrumas sulfonamidams padidėjęs (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Aktyvi pepsinė opa ar kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).

Pacientams, kuriems buvo bronchinės astmos priepuolis, ūmi sloga, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė ar kitos alerginio tipo reakcijos pavartojus acetilsalicilo rūgšties ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant COX-2 inhibitorių.

Trečias nėštumo trimestras ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrių).
Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albuminų serume <25 g/l arba *Child-Pugh* rodmuo ≥10).

Uždegiminės žarnyno ligos.

Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA).

Skausmo po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų (VAŠO) malšinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tirtas Dynastat vartojimas po dantų, ortopedinių, ginekologinių (ypač histerektomijos) ir vainikinių arterijų šuntavimo operacijų. Šio vaistinio preparato vartojimo po kitokių operacijų (pvz., virškinimo trakto ar urologinių) patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Kiti vartojimo būdai, išskyrus vartojimą į veną arba į raumenis (pvz., į sąnarius, intratekaliai), nebuvo tirti, todėl tokiais būdais vartoti negalima.

Kadangi vartojant didesnę parekoksibo, kitų COX-2 inhibitorių ir NVNU dozę gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, vartojantį parekoksibą pacientą reikia stebėti padidinus dozę ir, nedidėjant preparato veiksmingumui, reikia apsvarstyti kitą gydymo būdą (žr. 4.2 skyrių). Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris dienas patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu gydymo metu blogėja kurios nors toliau aprašytos organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir spręsti, ar galima nutraukti parekoksibo vartojimą.

Kardiovaskulinė sistema
Ilgalaikis COX-2 inhibitorių vartojimas buvo susijęs su širdies ir kraujagyslių sutrikimų bei trombozės nepageidaujamų reiškinių rizikos padidėjimu. Kokią tiksliai riziką kelia viena vaistinio preparato dozė ir kokia tiksli gydymo, susijusio su rizikos padidėjimu, trukmė, nenustatyta.

Ligonius, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti parekoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Šiems pacientams pablogėjus būklei ir pasireiškus specifiniams klinikiniams simptomams, reikia taikyti atitinkamas priemones ir spręsti, ar galima nutraukti parekoksibo vartojimą. Dynastat vartojimas po kitų širdies ir kraujagyslių sistemos revaskuliarizacijos procedūrų, išskyrus vainikinės arterijos šuntavimo operacijas (VAŠO), netirtas. Preparato vartojimas kitokio pobūdžio nei VAŠO chirurginių procedūrų metu buvo tirtas tais atvejais, kai pacientų fizinė būklė yra I-III klasės pagal Amerikos anesteziologų draugijos (angl. *American Society of Anaesthesiology,* ASA) klasifikaciją.

Acetilsalicilo rūgštis ir kiti NVNU
COX-2 inhibitorių negalima vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai, nes jie nesukelia poveikio trombocitams. Taigi, antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 5.1 skyrių). Dynastat vartoti kartu su varfarinu ir kitais geriamaisiais antikoaguliantais reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Parekoksibo nereikėtų vartoti kartu su kitokiais nei acetilcalicilo rūgštis NVNU.

Dynastat gali slėpti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius (žr. 5.1 skyrių). Aprašyti pavieniai atvejai pasunkėjusios minkštųjų audinių infekcijos, susijusios su NVNU vartojimu, o taip pat iklinikinių tyrimų metu vartojant Dynastat (žr. 5.3 skyrių). Paciento, vartojančio Dynastat, operacinį pjūvį reikia atidžiai stebėti dėl galimų infekcijos požymių.

Virškinimo traktas
Pacientams, vartojusiems parekoksibą, pasireiškė viršutinės virškinimo trakto (VT) dalies komplikacijos (perforacijos, opos ar kraujavimai [POK]), kai kurie pacientai mirė. NVNU reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra didelis virškinimo trakto komplikacijų atsiradimo pavojus:

pagyvenusiems žmonėms arba pacientams, sirgusiems virškinimo trakto ligomis, pvz., opalige arba kraujavimu iš virškinimo trakto, arba vartojantiems kartu acetilsalicilo rūgštį. NVNU klasė taip pat siejama su padidėjusiomis VT komplikacijomis, kai vartojama kartu su gliukokortikoidais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais, kitais antitrombocitiniais vaistiniais preparatais, kitais NVNU arba pacientams, vartojantiems alkoholį. Parekoksibą vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis) dar labiau padidėja nepageidaujamų reakcijų (virškinimo trakto opų ar kitokių komplikacijų) virškinimo trakte rizika.

Odos reakcijos
Saugumo stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką tyrimų metu pacientams, vartojusiems parekoksibą, nustatyta sunkių odos reakcijų, įskaitant daugiaformę eritemą, eksfoliacinį dermatitą bei Stevens-Johnson sindromą (kai kurios šių reakcijų buvo mirtinos). Be to, saugumo stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu gauta pranešimų apie mirtiną toksinę epidermio nekrolizę pacientams, vartojusiems valdekoksibą (aktyvusis parekoksibo metabolitas) ir negalima paneigti, kad jų nesukelia parekoksibas (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie NVNU ir selektyvieji COX-2 inhibitoriai siejami su padidėjusia generalizuotų pūslinių fiksuotųjų medikamentinių bėrimų (GPFMB) rizika. Atsižvelgiant į pranešimus apie kitas sunkias odos reakcijas, pasireiškusias vartojant celekoksibą ir valdekoksibą, vartojant parekoksibą gali pasireikšti RVESS sindromas. Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį.

Gydytojas turi imtis tinkamų sunkių odos reakcijų stebėjimo ir gydymo priemonių, pavyzdžiui, papildomai konsultuoti ligonį. Pacientui reikia nurodyti, kad atsiradus bet kuriam odos pakitimui, nedelsdamas apie jį pasakytų gydytojui.

Reikia nutraukti parekoksibo vartojimą, vos pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams. NVNU, įskaitant selektyviuosius COX–2 inhibitorius, kaip ir kiti vaistiniai preparatai, gali sukelti sunkių odos reakcijų. Visgi valdekoksibas (aktyvusis parekoksibo metabolitas) sunkių nepageidaujamų odos reiškinių sukelia dažniau už kitus selektyviuosius COX-2 inhibitorius. Pacientams, kuriems praeityje buvo alergija sulfonamidams, yra didesnė odos reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems praeityje nebuvo alergijos sulfonamidams, taip pat gali būti sunkių odos reakcijų pavojus.

Padidėjęs jautrumas
Po vaisto registracijos yra pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas (anafilaksiją ir angioedemą), vartojant valdekoksibą ir parekoksibą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta alerginio tipo reakcija sulfonamidams (žr. 4.3 skyrių). Reikia nutraukti parekoksibo vartojimą, kai pasireiškė pirmieji padidėjusio jautrumo požymiai.

Po parekoksibo patekimo į rinką buvo pranešta apie sunkios hipotenzijos netrukus po parekoksibo pavartojimo atvejus. Kai kuriais atvejais nebuvo kitų anafilaksijos simptomų. Gydytojas turėtų būti pasiruošęs gydyti sunkią hipotenziją.

Skysčių kaupimasis, edema, inkstų sutrikimai
Kai kuriems parekoksibą, kaip ir kitus vaistinius preparatus, kurie slopina prostaglandinų sintezę, vartojantiems pacientams pasireiškė skysčių kaupimasis ir edema. Todėl parekoksibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių yra sutrikusi širdies funkcija, kuriems prieš gydymą pasireiškia edema arba yra kitokių būklių, kurios gali skatinti kauptis skysčius arba gali pasunkėti dėl skysčių kaupimosi, įskaitant diuretikus vartojančius pacientus ar pacientus, kuriems yra kitokia hipovolemijos rizika. Jeigu yra tokių pacientų būklės pasunkėjimo klinikinių požymių, reikia imtis reikiamų priemonių, įskaitant parekoksibo vartojimo nutraukimą.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie parekoksibą vartojusių pacientų ūminį inkstų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Kadangi dėl prostaglandinų sintezės slopinimo inkstų funkcija gali blogėti ir organizme gali susilaikyti skysčiai, pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.2 skyrių) arba pasireiškia hipertenzija, arba pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies ar kepenų funkcija ar yra kitos būklės, kurioms esant, yra polinkis skysčių susilaikymui, vartoti Dynastat reikia atsargiai.

Pradėti gydymą Dynastat reikia atsargiai dehidratuotiems pacientams. Šiuo atveju rekomenduojama pirmiausia pacientui atstatyti prarastą skysčio kiekį ir tik tada pradėti gydymą Dynastat.

Hipertenzija
Parekoksibas, kaip ir visi kiti NVNU, gali pirmą kartą sukelti ar pasunkinti buvusią hipertenziją ir abu atvejai gali skatinti kardiovaskulinių reiškinių padažnėjimą. Pacientams, kuriems pasireiškia hipertenzija, parekoksibą, reikia vartoti atsargiai. Pradėjus gydyti parekoksibu ir gydymo metu reikia atidžiai stebėti kraujospūdį. Jeigu kraujospūdis reikšmingai padidėja, reikia skirti kitokį gydymą.

Sutrikusi kepenų funkcija
Dynastat reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu (*Child-Pugh* rodmuo 7-9) (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas su geriamaisiais antikoaguliantais
NVNU vartojimas kartu su geriamaisiais antikoaguliantais didina kraujavimo riziką. Geriamiesiems antikoaguliantams priklauso varfarino ar kumarino grupės preparatai ir naujieji geriamieji antikoaguliantai (pvz., apiksabanas, dabigatranas ir rivaroksabanas) (žr. 4.5 skyrių).

Natris
Dynastat sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio viename mililitre, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika
Kartu su varfarinu arba kitais antikoaguliantais pradėjus vartoti Dynastat, reikia stebėti krešėjimo rodiklius, kadangi gali padidėti, ypač pirmosiomis vartojimo dienomis, kraujavimo pavojus. Pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai sekti protrombino laiką INR, ypač pirmosiomis parekoksibo vartojimo dienomis ir keičiant parekoksibo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Dynastat nekeičia acetilsalicilo rūgšties poveikio trombocitų agregacijai ar kraujavimo laikui. Klinikinių tyrimų duomenimis, Dynastat galima vartoti kartu su mažomis (≤325 mg) acetilsalicilo rūgšties dozėmis. Tyrimų duomenimis, kaip ir vartojant kitus NVNU, vieno parekoksibo sukeliamų opų ar kitų komplikacijų virškinimo trakte atsiradimo pavojus didėja vartojant šį preparatą kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

Vartojant kartu parekoksibą ir hepariną, heparino farmakodinamika (dalinis aktyvinto tromboplastino laikas) išlieka tokia pati, kaip vartojant hepariną vieną.

NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, slopina prostaglandinus ir gali mažinti angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, beta blokatorių ir diuretikų poveikį. Reikia įvertinti šią sąveiką, jei pacientai parekoksibą vartoja kartu su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistais, beta blokatoriais ir diuretikais.

Pacientams, kurie yra senyvi, kurių organizme trūksta skysčių (įskaitant vartojančius diuretikus) arba kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, NVNU, įskaitant selektyviuosius COX-2 inhibitorius, vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II antagonistais, inkstų funkcija gali dar labiau pablogėti, įskaitant galimą ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą. Toks poveikis paprastai būna grįžtamas.

Todėl šiuos vaistinius preparatus kartu skirti reikia atsargiai. Pacientai turi vartoti pakankamai skysčių, ir gydymo pradžioje bei vėliau periodiškai gydymo metu reikia įvertinti inkstų veiklos stebėjimo poreikį.

Manoma, kad vartojant NVNU kartu su ciklosporinu ir takrolimuzu sustiprėja su ciklosporino ir takrolimuzo vartojimu susijęs nefrotoksinis poveikis, kadangi NVNU turi poveikį inkstų

prostaglandinams. Reikia stebėti inkstų veiklą pacientams, kurie vartoja parekoksibo natrio druską kartu su šiais preparatais.

Dynastat galima vartoti kartu su opioidiniais analgetikais. Klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant kartu parekoksibą, *PRN* vartojamų opioidų poreikis per parą labai sumažėja.

Kitų vaistų poveikis parekoksibo arba jo aktyvaus metabolito valdekoksibo farmakokinetikai
Parekoksibas greitai hidrolizuojamas į aktyvų metabolitą valdekoksibą. Tyrimais nustatyta, kad žmogaus organizme valdekoksibo metabolizmui svarbiausi yra izofermentai CYP3A4 ir 2C9.

Kartu vartojant flukonazolą (labiausiai slopina CYP2C9), valdekoksibo ekspozicija plazmoje (AUC ir C_{max}) padidėjo (62% ir 19% atitinkamai), todėl kartu su flukonazolu vartojamo parekoksibo dozę reikia sumažinti.

Kartu vartojant ketokonazolą (CYP3A4 inhibitorius), valdekoksibo ekspozicija plazmoje (AUC ir C_{max}) padidėjo (38% ir 24% atitinkamai), tačiau kartu su ketokonazolu vartojamo parekoksibo dozės paprastai keisti nebūtina.

Fermentų indukcijos poveikis parekoksibo farmakokinetikai netirtas. Kartu vartojant fermentų induktorius (pvz., rifampiciną, fenitoiną, karbamazepiną ar deksametazoną), gali pagreitėti valdekoksibo metabolizmas.

Parekoksibo arba jo aktyvaus metabolito valdekoksibo poveikis kitų vaistų farmakokinetikai
Vartojant valdekoksibą (40 mg 2 kartus per dieną 7 dienas) 3 kartus padidėjo dekstrometorfano (CYP2D6 substratas) koncentracija plazmoje. Todėl Dynastat vartoti kartu su preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP2D6 ir turinčiais siaurą terapinio veikimo platumą (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu), reikia atsargiai.

Omeprazolo (CYP2C19 substrato), vartojamo po 40 mg vieną kartą per dieną, plazminė ekspozicija padidėjo 46% kartu 7 dienas vartojant po 40 mg du kartus per dieną valdekoksibo, tuo tarpu valdekoksibo plazminė ekspozicija nepakito. Šie rezultatai rodo, kad nors CYP2C19 nemetabolizuoja valdekoksibo, pastarasis gali slopinti šį izofermentą. Todėl kartu su preparatais, kurie yra CYP2C19 substratai (pvz., fenitoinu, diazepamu, imipraminu), Dynastat reikia vartoti atsargiai.

Dviejų farmakokinetinės sąveikos tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, vartojantiems metotreksatą tomis pačiomis dozėmis vieną kartą per savaitę (5-20 mg per savaitę vienkartinę geriamąją dozę arba dozę į raumenis), geriamasis valdekoksibas (po 10 mg 2 kartus per parą arba po 40 mg 2 kartus per parą) nesukėlė poveikio metotreksato pusiausvyrinei koncentracijai plazmoje arba šis poveikis buvo nežymus. Vis dėlto reikia atsargiai skirti metotreksato kartu su NVNU, kadangi kartu vartojant NVNU gali padidėti metotreksato koncentracija plazmoje. Pacientus, kartu vartojančius parekoksibą ir metotreksatą, reikia tinkamai stebėti dėl galimo metotreksato toksinio poveikio.

Kartu vartojant valdekoksibą ir litį, reikšmingai sumažėjo ličio klirensas serume (25%) ir inkstuose (30%), o jo seruminė ekspozicija padidėjo 34%, palyginus, kai litis buvo vartotas vienas. Kartu su ličio preparatais pradedant vartoti parekoksibą, keičiant dozę arba vartojimą nutraukiant reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume.

Kartu vartojant valdekoksibą su glibenklamidu (CYP3A4 substratu) glibenklamido farmakokinetika (ekspozicija) ir farmakodinamika (poveikis gliukozės ir insulino koncentracijai kraujyje) nepakinta.

Leidžiamieji anestetikai
Kartu vartojant 40 mg parekoksibo dozę i. v. su propofoliu (CYP2C9 substratu) ar midazolamu (CYP3A4 substratu) i.v. vartojamų propofolio ar midazolamo farmakokinetika (metabolizmas, ekspozicija) ar farmakodinamika (poveikis EEG, psichomotorinių tyrimų duomenims, prabudimui po sedacijos) nepakito. Be to kartu vartojamas valdekoksibas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio nuo CYP3A4 priklausomam geriamojo midazolamo metabolizmui kepenyse ar žarnyne. Kartu i. v.

vartojama 40 mg parekoksibo dozė reikšmingai nekeitė i. v. vartojamų fentanilio ar alfentanilio (CYP3A4 substratų) farmakokinetikos.

Inhaliuojamieji anestetikai
Oficialių sąveikos tyrimų neatlikta. Prieš operaciją vartoto parekoksibo farmakodinaminės sąveikos su inhaliuojamais anestetikais azoto suboksidu ir isofluranu nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Nėra pakankamai duomenų apie parekoksibo vartojimą nėštumo ir gimdymo laikotarpiais. Vis dėlto, prostaglandinų sintezės slopinimas gali nepalankiai paveikti nėštumą. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vartojant prostaglandinų sintezės inhibitorius padidėja persileidimo pavojus ankstyvojo nėštumo metu. Atliekant tyrimus su gyvūnais pastebėta, kad prostaglandinų sintezės inhibitoriai, įskaitant parekoksibą, sukelia netekčių prieš implantaciją ir po jos bei embriono ar vaisiaus letalumo padidėjimą (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius). Nuo 20-osios nėštumo savaitės ir vėliau vartojant Dynastat gali išsivystyti vaisiaus inkstų disfunkcijos sukeltas oligohidramnionas. Sutrikimas gali pasireikšti greitai po gydymo pradžios ir nutraukus gydymą paprastai išnyksta. Be to, gauta pranešimų apie arterinio latako susiaurėjimą, nustatytą po gydymo antrąjį trimestrą; dauguma atvejų sutrikimas išnyko nutraukus gydymą. Todėl Dynastat negalima vartoti per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrus, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Dynastat vartojant norinčioms pastoti moterims arba pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrais, reikia skirti kuo mažesnę dozę ir kuo trumpesnį laikotarpį. Jeigu Dynastat kelias paras vartojamas 20-ąją gestacinę savaitę ir vėliau, reikia apsvarstyti priešgimdyminio stebėjimo dėl oligohidramniono ir arterinio latako susiaurėjimo galimybę. Nustačius oligohidramnioną arba arterinio latako susiaurėjimą, gydymą Dynastat reikia nutraukti.

Visi trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami prostaglandinų sintezės inhibitoriai vaisiui gali sukelti:

- toksinį poveikį širdžiai ir plaučiams (priešlaikinį arterinio latako susiaurėjimą / užakimą ir plautinę hipertenziją);
- inkstų disfunkciją (žr. pirmiau);

motinai ir naujagimiui nėštumo pabaigoje:

- net labai mažos dozės gali pailginti kraujavimą ir slopinti trombocitų agregaciją;
- gali slopinti gimdos susitraukimus ir pavėlinti bei pailginti gimdymą.

Todėl Dynastat draudžiama vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas
Skyrus vieną parekoksibo dozę žindančiai moteriai, kuriai atliktas cezario pjūvis, į jos pieną pateko santykinai mažas parekoksibo ir jo aktyviojo metabolito valdekoksibo kiekis, todėl kūdikiui teko maža santykinė dozė (apie 1 % pagal svorį pakoreguotos motinai skirtos dozės). Dynastat žindančioms moterims vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas
Dynastat, kaip ir kitų vaistinių preparatų, kurie slopina ciklooksigenazę / prostaglandinų sintezę, nerekomenduojama vartoti pastoti norinčioms moterims (žr. 4.3, 5.1 ir 5.3 skyrius).

Remiantis veikimo mechanizmu NVNU vartojimas gali uždelsti ar trukdyti kiaušidžių folikulų plyšimą. Tai sietina su grįžtamuoju kai kurių moterų nevaisingumu. Todėl turi būti apsvarstyta galimybė nutraukti NVNU, įskaitant Dynastat, vartojimą, jei pacientė patiria sunkumų pastoti ar jai atliekamas vaisingumo tyrimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams, kuriems vartojant Dynastat pasireiškė galvos svaigimas, sukimasis arba somnolencija, reikia vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Dažniausia nepageidaujama reakcija į Dynastat yra pykinimas. Sunkiausios reakcijos pasireiškė nedažnai ar retai, tai buvo kardiovaskuliniai reiškiniai, pavyzdžiui, miokardo infarktas ir sunki hipotenzija, o taip pat padidėjusio jautrumo reiškiniai, pavyzdžiui: anafilaksija, angioneurozinė edema ir sunkios odos reakcijos. Vartojant Dynastat po vainikinių arterijų šuntavimo operacijos, pacientams yra didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika, pavyzdžiui: kardiovaskuliniai / tromboemboliniai reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą, insultą / PSIP, plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę; žr. 4.3 ir 5.1 skyrius), gilias chirurgines infekcijas ir krūtinkaulio žaizdos gijimo komplikacijas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė parekoksibą vartojantiems pacientams (n = 5 402) 28 placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauti pranešimai išvardyti prie „dažnis nežinomas“, nes remiantis turimais duomenimis, negalima nustatyti jų dažnio. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos naudojant *MedDRA* terminologiją ir pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
Infekcijos ir infestacijos				
	Faringitas, alveolinis osteitas („sausoji įduba“).	Sutrikęs krūtinkaulio serozinės žaizdos drenažas, žaizdos infekcija.		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Anemija po operacijos.	Trombocitopenija.		
Imuninės sistemos sutrikimai				
			Anafilaktoi-dinė reakcija.	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
	Hipokalemija	Hiperglikemija, anoreksija.		
Psichikos sutrikimai				
	Ažitacija, nemiga.			
Nervų sistemos sutrikimai				
	Hipoestezija, galvos svaigimas.	Cerebrovaskulinis sutrikimas.		
Ausų ir labirintų sutrikimai				
		Ausies skausmas.		
Širdies sutrikimai				
		Miokardo infarktas, bradikardija.		Kraujotakos nepakankamumas,

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
				stazinis širdies nepakankamumas, tachikardija.
Kraujagyslių sutrikimai				
	Hipertenzija, hipotenzija.	Hipertenzija (pasunkėjimas), ortostatinė hipotenzija.		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
	Kvėpavimo nepakankamumas.	Plaučių embolija.		Dusulys.
Virškinimo trakto sutrikimai				
Pykinimas.	Pilvo skausmas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte.	Virškinimo trakto išopėjimas, gastroezofaginio refliukso liga, burnos džiūvimas, nenormalūs garsai virškinimo trakte.	Pankreatitas, ezofagitas, burnos edema (perioralinis patinimas).	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Niežulys, pernelyg stiprus prakaitavimas.	Ekchimozė, išbėrimas, dilgėlinė.		Stevens-Johnson sindromas, daugiaformė eritema, eksfoliacinis dermatitas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Nugaros skausmas.	Sąnarių skausmas.		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
	Oligurija.		Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas.	Inkstų funkcijos nepakankamumas.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
	Periferinė edema.	Astenija, skausmas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje.		Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę edemą.
Tyrimai				
	Kreatinino padaugėjimas kraujyje.	Kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje, laktato dehidrogenazės suaktyvėjimas kraujyje, AST suaktyvėjimas, ALT suaktyvėjimas, šlapalo azoto kiekio padidėjimas kraujyje.		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
		Komplikacijos (odos) po procedūros.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Po vaistinio preparato registracijos patekimo į rinką gauta pranešimų apie su valdekoksibo vartojimu susijusią toksinę epidermio nekrolizę ir negalima paneigti, kad jos nesukelia ir parekoksibas (žr. 4.4 skyrių). Be to, su NVNU vartojimu buvo susijusios šios sunkios nepageidaujamos reakcijos ir negalima paneigti, kad jų nesukelia Dynastat: bronchų spazmas ir hepatitas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Parekoksibo perdozavimo pranešimai buvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios taip pat buvo aprašytos, vartojant rekomenduojamas parekoksibo dozes.

Ūmiai perdozavus, pacientą reikia gydyti simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Specifinių priešnuodžių nėra. Parekoksibas yra valdekoksibo provaistas. Valdekoksibas nepasišalina hemodializės metu. Diurezės didinimas ir šlapimo šarminimas gali būti neveiksmingi, kadangi didelė valdekoksibo dalis jungiasi prie baltymų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistiniai preparatai, koksibai, ATC kodas – M01AH04

Parekoksibas yra valdekoksibo provaistas. Valdekoksibas, geriant gydomąją dozę, yra selektyvus COX-2 inhibitorius. Ciklooksigenazė dalyvauja prostaglandinų sintezėje. Nustatytos dvi izoformos – COX-1 ir COX-2. COX-2 izoformą sužadina uždegimą stimuliuojantys veiksniai, kurie kaip manoma, pirmiausia atsakingi už skausmo, uždegimo ir karščiavimo prostanoidinių mediatorių sintezę. COX-2 taip pat dalyvauja vykstant ovuliacijai, implantacijai ir užsidarant arteriniam latakui, reguliuojant inkstų veiklą ir centrinės nervų sistemos veiklą (sužadinant karščiavimą, suvokiant skausmą ir pažinimo procese). Tikėtina, kad ji gali dalyvauti ir gyjant opoms. COX-2 randama audinyje aplink skrandžio opą, tačiau tiesioginis poveikis skrandžio opos gijimui nenustatytas.

Skirtingas NVNU slopinančių COX-1 ir selektyvių COX-2 inhibitorių poveikis trombocitų agregacijai gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra tromboembolinių komplikacijų pavojus. Selektyvūs COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (taigi galimai ir endotelinio) prostaciklino susidarymą ir nesukelia poveikio trombocitų tromboksanui. Klinikinė šio reiškinio svarba nenustatyta.

Parekoksibas skirtas atliekant įvairias sudėtingas ir nedideles chirurgines operacijas. Tyrimų metu nustatyta, kad Dynastat veiksmingas skausmui malšinti po dantų, ginekologinių (histerektomijos), ortopedinių (pakeitus kelio ar klubo sąnarį) ir vainikinių arterijų šuntavimo operacijų. Pirmasis skausmą malšinantis poveikis pajuntamas po 7-13 min., klinikoje reikšmingas nuskausminantis poveikis pasireiškia po 23-39 min., o stipriausias poveikis - praėjus 2 val. po vienos 40 mg Dynastat dozės i.v. ar i.m. panaudojimo. 40 mg Dynastat dozės sukeliamas skausmą malšinantis poveikis yra tokio pat stiprumo, kaip 60 mg ketorolako suleisto į raumenį arba 30 mg ketorolako suleisto į veną. Vienos dozės sukeltas nuskausminantis poveikis tęsėsi nuo 6 val. iki daugiau kaip 12 val. ir priklausė nuo dozės ir skausmo klinikinio modelio.

Parekoksibo skyrimas ilgiau kaip 3 paras

Dauguma tyrimų atlikti parekoksibo vartojant ne ilgiau kaip 3 paras. Išanalizuoti jungtiniai 3 atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose pagal protokolą leista gydyti parekoksibu >3 paras, duomenys. Jungtinė analizė atlikta su 676 pacientų, 318 iš kurių vartojo placebą, o 358 – parekoksibą, duomenimis. Parekoksibu gydytų pacientų grupėje 317 pacientų vartojo parekoksibą iki 4 parų, 32 pacientai – iki 5 parų, bet tik 8 pacientai gydyti iki 6 parų, o 1 pacientas – 7 arba daugiau parų. Placebu gydytų pacientų grupėje 270 pacientų vartojo placebą iki 4 parų, 43 pacientai – iki 5 parų, bet tik 3 pacientai gydyti iki 6 parų, o 2 pacientai – 7 arba daugiau parų. Pacientų demografiniai duomenys abiejose grupėse buvo panašūs. Gydymo trukmės vidurkis (SN) buvo 4,1 (0,4) parų parekoksibo ir 4,2 (0,5) parų placebo grupėje, trukmės diapazonas parekoksibo grupėje buvo 4–7 paros, o placebo grupėje – 4–9 paros. Nepageidaujamų reiškinių dažnis parekoksibą 4–7 paras (trukmės mediana – 4 paros) vartojusiems pacientams po 3-iosios gydymo paros buvo mažas ir panašus į nustatytąjį placebo grupėje.

Opioidus tausojantis poveikis

Placebu kontroliuojamųjų ortopedinių ir bendrosios chirurgijos tyrimų duomenimis (n = 1050), pacientams buvo suleista pradinė parenterinė 40 mg Dynastat dozė i.v., vėliau leidžiama po 20 mg du kartus per parą ne trumpiau kaip 72 valandas, papildomai kartu taikant įprastas slaugos priemones, įskaitant opioidų vartojimą. Opioidų suvartojimas antrą ir trečią gydymo Dynastat dienomis buvo atitinkamai 7,2 mg ir 2,8 mg (atitinkamai 37 % ir 28 %). Toks opioidų vartojimo sumažėjimas buvo susijęs su žymiu pranešimų apie pacientui pasireiškusius varginančius opioidų simptomus suretėjimu. Be to, papildomai sumažėjo skausmas, palyginti su vienų opioidų vartojimu. Papildomų tyrimų kituose chirurginiuose skyriuose pastebėjimai buvo panašūs. Duomenų, rodančių, kad kartu su opioidais vartojant parekoksibą, palyginti su placebu, pasireikštų mažiau nepageidaujamų reiškinių, susijusių su parekoksibo vartojimu, nėra.

Poveikio virškinimo traktui tyrimai

Trumpalaikių (trukusių 7 dienas) tyrimų metu sveikiems jauniems ir senyviems (≥65 metų) asmenims endoskopijos būdu skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opų arba erozijų nustatyta dažniau vartojusiems Dynastat (5-21%), negu vartojusiems placebą (5-12%), tačiau statistiškai reikšmingai rečiau, negu vartojusiems NVNU (66-90%).

VAŠO pooperacinio saugumo tyrimai
Dviejų placebu kontroliuojamųjų saugumo tyrimų metu pacientams, kurie ne trumpiau kaip tris dienas vartojo parekoksibą, o vėliau buvo gydyti geriamuoju valdekoksibu iš viso 10-14 dienų, greta įprastinio informavimo apie nepageidaujamus reiškinius, nepriklausomo ekspertų komiteto buvo tirtos iš anksto numatytos reiškinių kategorijos. Visiems pacientams skausmas buvo malšintas įprastiniais būdais.
Iki atrankos ir visą dviejų VAŠO tyrimų laiką pacientai mažomis dozėmis vartojo acetilsalicilo rūgštį.

Pirmojo dvigubai aklu būdu atlikto placebu kontroliuojamojo VAŠO tyrimo metu pacientai vartojo 40 mg parekoksibo i. v. du kartus per parą ne trumpiau kaip 3 dienas, po to tęsė gydymą vartodami 40 mg valdekoksibo du kartus per parą (parekoksibo ir valdekoksibo grupė) (n=311) arba placebą ir placebą (n=151) 14 dienų. Buvo vertinamos devynios iš anksto numatytos nepageidaujamų reiškinių kategorijos (širdies ir kraujagyslių tromboemboliniai reiškiniai, perikarditas, naujai prasidėjęs arba paūmėjęs širdies stazinis nepakankamumas, inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas, viršutinio VT opų komplikacijos, smarkus kraujavimas ne iš VT, infekcinės ligos, neinfekcinės plaučių komplikacijos ir mirtis). Vartojimo i.v. laikotarpiu (atitinkamai 2,2% ir 0,0%) ir viso tyrimo laikotarpiu (atitinkamai 4,8% ir 1,3%) reikšmingai padažnėjo (p <0,05) širdies ir kraujagyslių trombembolinių reiškinių (miokardo infarktas, išemija, smegenų kraujotakos sutrikimai, giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija) pacientams parekoksibo ir valdekoksibo grupėje palyginti su placebo ir placebo grupėje. Operacinės žaizdos komplikacijų (dažniausiai krūtinkaulio žaizdos) dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems parekoksibą ir valdekoksibą.

Antrojo VAŠO tyrimo metu tirtos keturios iš anksto numatytos reiškinių kategorijos (širdies ir kraujagyslių tromboemboliniai reiškiniai, inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas, viršutinio VT opos ir kraujavimas, operacinės žaizdos komplikacijos). Pacientai 24 valandų po operacijos laikotarpyje buvo randomizuoti į grupes: vieni iš pradžių vartojo 40 mg parekoksibo dozę i.v., po to 20 mg kas 12 valandų i.v. ne trumpiau kaip 3 dienas, o likusias 10 dienų gėrė valdekoksibą (20 mg kas 12 valandų) (n=544); antri — placebą i.v., po to gėrė valdekoksibą (n=544); treti — placebą i.v., po to gėrė placebą (n=548). Dažniau (p =0,033) širdies ir kraujagyslių trombembolinių reiškinių nustatyta pacientams, vartojusiems parekoksibą ir valdekoksibą (2,0%) palyginti su placebą ir placebą vartojusiaisiais (0,5%). Placebo ir valdekoksibo vartojimas buvo susijęs su dažnesniu širdies ir kraujagyslių tromboembolinių reiškinių atsiradimu, palyginti su placebu, bet šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Trys iš šešių širdies ir kraujagyslių tromboembolinių reiškinių placebo ir valdekoksibo grupėje pasireiškė placebo vartojimo metu. Šie pacientai valdekoksibu nebuvo gydomi. Iš anksto numatyti reiškiniai, kurie buvo dažnesni visose grupėse: operacinės žaizdos komplikacijos, įskaitant giliųjų audinių infekciją ir krūtinkaulio žaizdos gijimo sutrikimus.

Reiškiniai pagal jokias kitas iš anksto numatytas kategorijas (inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas, viršutinio VT opų komplikacijos arba operacinės žaizdos komplikacijos) reikšmingai nesiskyrė tarp preparatą ir placebą vartojusių grupių.

Bendrosios chirurgijos operacijų saugumo tyrimai
Didelės apimties (n=1050) didžiųjų ortopedinių ir bendrosios chirurgijos operacijų tyrimo metu, pacientai iš pradžių vartojo 40 mg parekoksibo i.v., po to 20 mg parekoksibo kas 12 valandų i.v. ne trumpiau kaip 3 dienas, o likusias 10 dienų gėrė valdekoksibą (20 mg kas 12 valandų) (n=525) arba vartojo placebą i.v. ir po to gėrė placebą (n=525). Šių po operacijos esančių pacientų bendrojo saugumo profilis, įskaitant keturias iš anksto numatytas reiškinių kategorijas, aprašytas antrame VAŠO tyrime anksčiau, palyginus parekoksibo natrio druskos bei valdekoksibo grupę su placebo grupe reikšmingai nesiskyrė.

Poveikio trombocitams tyrimai
Eilės nedidelių kartotinių dozių tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki jauni ir senyvi asmenys, metu du kartus per dieną vartojamo 20 mg arba 40 mg dozėmis Dynastat poveikis trombocitų agregacijai bei kraujavimo laikui nesiskyrė nuo placebo. Jauniems asmenims 40 mg du kartus per dieną vartojamas Dynastat nesukėlė klinikoje reikšmingo poveikio acetilsalicilo rūgšties sukeliamam trombocitų funkcijos slopinimui (žr. 4.5 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleistas i.v. ir i.m. parekoksibas fermentinės hidrolizės kepenyse būdu greitai paverčiamas farmakologiškai aktyvia medžiaga valdekoksibu.

Absorbcija
Valdekoksibo ekspozicija, suleidus vienkartines terapines Dynastat dozes, vertinant tiek plotą po koncentracijos kreive (AUC), tiek ir didžiausią koncentraciją (C_{max}), yra maždaug linijinė. AUC ir C_{max} būdingas linijiškumas injekuojant du kartus per dieną iki 50 mg į veną ir iki 20 mg į raumenį. Vartojant Dynastat du kartus per dieną pusiausvyrinė valdekoksibo koncentracija susidaro per 4 dienas.

Suelidus vieną 20 mg parekoksibo dozę į veną ir į raumenis, susidarė valdekoksibo C_{max} atitinkamai maždaug po 30 minučių ir po 1 valandos. Valdekoksibo ekspozicija, vertinant AUC ir C_{max} suleidus jo į veną ir į raumenis, buvo panaši. Parekoksibo ekspozicija, vertinant AUC ir C_{max} suleidus jo į veną ir į raumenis, buvo panaši. Vidutinis C_{max} suleidus jo į raumenis buvo mažesnė, negu suleidus jo visą dozę iškart į veną (tai priklauso nuo lėtesnės į raumenis suleisto vaisto absorbcijos). Šis skirtumas neturi klinikinės reikšmės, nes suleidus parekoksibo tiek į raumenis, tiek į veną, susidaro panaši C_{max}.

Pasiskirstymas
Į veną vartojamo valdekoksibo pasiskirstymo tūris yra maždaug 55 litrai. Apie 98% valdekoksibo, esant koncentracijai, kuri susidaro vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (80 mg parekoksibo per dieną), jungiasi prie plazmos baltymų. Daug valdekoksibo, bet ne parekoksibo, randama eritrocituose.

Biotransformacija
In vivo beveik visas parekoksibas greitai paverčiamas valdekoksibu ir propiono rūgštimi (parekoksibo pusinės eliminacijos laikas plazmoje – apie 22 min.). Valdekoksibas eliminuojamas vykstant ekstensyviam metabolizmui kepenyse keliais būdais, įskaitant citochromo P450 izofermentų CYP3A4 ir CYP2C9 poveikį ir sulfonamido dalies gliukuronidaciją (apie 20%). Žmogaus plazmoje nustatytas hidroksilintas valdekoksibo metabolitas (veikiant CYP) yra aktyvus COX-2 inhibitorius. Šio metabolito koncentracija sudaro apie 10% valdekoksibo koncentracijos, todėl reikšmingos jo įtakos terapinėmis dozėmis vartojamo parekoksibo klinikiniam poveikiui nelaukiama.

Eliminacija
Daugiausia valdekoksibo eliminuojama kepenyse vykstančio metabolizmo būdu, mažiau kaip 5% randama šlapime nepakitusio. Nepakitusio parekoksibo šlapime nerandama, o išmatose jo būna tik pėdsakai. Apie 70% suvartotos dozės išskiria su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu. Valdekoksibo klirensas plazmoje (KL_p) yra apie 6 l/val. Suleidus parekoksibo į veną arba į raumenis, valdekoksibo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 8 val.

Senyviems pacientams
Farmakokinetikos ir terapiniuose tyrimuose Dynastat vartojo 335 senyvi (65-96 metų amžiaus) pacientai. Sveikų pagyvenusių asmenų organizme geriamojo valdekoksibo tariamasis klirensas buvo mažesnis, todėl ekspozicija plazmoje maždaug 40% didesnė, negu sveikų jaunų asmenų. Pagal kūno svorį koreguota pusiausvyrinė valdekoksibo ekspozicija plazmoje pagyvenusioms moterims buvo 16% didesnė, negu pagyvenusiems vyrams (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu, suleidus 20 mg Dynastat į veną, parekoksibas greitai pašalinamas iš plazmos. Kadangi eliminacija per inkstus valdekoksibui nėra svarbi, net sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių ar dializuojamų pacientų organizme šio vaisto klirenso pokyčių nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas nekeičia parekoksibo virtimo valdekoksibu greičio ir valdekoksibu virstančio parekoksibo kiekio. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (*Child-Pugh* rodmuo 7-9) sergantiems pacientams iš pradžių reikia vartoti pusę rekomenduojamos Dynastat dozės,

o didžiausią per dieną suvartotą dozę sumažinti iki 40 mg, nes valdekoksibo ekspozicija jų organizme yra daugiau kaip 2 kartus (130%) didesnė. Parekoksibo vartojimas sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams netirtas, todėl tokiems pacientams nerekomenduojama vartoti Dynastat (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ar kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenimis, esant 2 kartus didesnei parekoksibo ekspozicijai už maksimalią žmogaus organizme, specifinio pavojaus žmogui preparatas nesukelia. Tačiau toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimų šunims ir žiurkėms metu, valdekoksibo (aktyviojo parekoksibo metabolito) sisteminė ekspozicija sudarė tik apie 80% susidarančios senyvų žmonių organizme, vartojant šį vaistą didžiausiomis rekomenduojamomis dozėmis (80 mg per parą). Nuo didesnės dozės pasunkėjo odos infekcija ir sulėtėjo gijimas (šis poveikis tikriausiai susijęs su COX-2 slopinimu).

Tiriant toksinį poveikį dauginimosi funkcijai, parekoksibo dozės, nesukeliančios toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms, sukėlė vaisiaus žūtį po implantacijos, rezorbciją ir kūno svorio augimo sulėtėjimą. Parekoksibas nesukėlė poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui.

Parekoksibo poveikis vaikingiems gyvūnams, prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiais netirtas.

Suleidus į veną vieną parekoksibo dozę žindančioms žiurkėms, jų piene susidarė panaši parekoksibo, valdekoksibo ir aktyvaus valdekoksibo metabolito koncentracija kaip ir plazmoje.

Kancerogeninis parekoksibo poveikis netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio vandenilio fosfatas
Fosfato rūgštis ir (arba) natrio hidroksidas (pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Dynastat ir opioidų negalima leisti kartu tuo pačiu švirkštu.

Dynastat miltelius tirpinant Ringerio laktato injekciniame tirpale arba Ringerio laktato ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniame tirpale, susidaro parekoksibo nuosėdų, todėl ruošiant Dynastat tirpalą **nerekomenduojama** naudoti šių tirpiklių.

Nerekomenduojama tirpinti miltelių injekciniame vandenyje, nes paruoštas tirpalas nėra izotoninis.

Po paruošimo
Dynastat negalima suleisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojami kiti vaistiniai preparatai. Prieš Dynastat injekciją ir po jos intraveninę sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Nerekomenduojama paruošto vaistinio preparato leisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama Ringerio laktato ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio tirpalo arba kito intraveninio tirpalo, nenurodyto 6.6 skyriuje, nes gali atsirasti nuosėdų.

6.3 Tinkamumo laikas

Neparuošto vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai.

Nustatyta, kad 25°C temperatūroje laikomo paruošto tirpalo, kurio negalima šaldyti arba užšaldyti, cheminės ir fizikinės savybės išlieka nepakitusios iki 24 val. Taigi 24 val. turėtų būti laikomos ilgiausiu paruošto tirpalo tinkamumo laiku. Vis dėlto dėl mikrobiologinės infekcijos rizikos, paruoštą tirpalą reikėtų suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejus, kai tirpalas ruošiamas patvirtintomis kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis. Išskyrus atvejus, kai laikomasi šių reikalavimų, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai negalima laikyti ilgiau kaip 12 val. 25°C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo bespalvio stiklo (5 ml) flakonas su butilo gumos kamščiu, hermetiškai uždarytas purpuriniu nuplėšiamu polipropileno dangteliu ir išorine aliuminio plomba.

Dynastat pakuotėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą Dynastat reikia paruošti. Dynastat sudėtyje nėra konservantų. Tirpinti būtina aseptinėmis sąlygomis.

Tirpikliai ruošimui
Dynastat ruošti tinka šie tirpikliai:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis arba infuzinis tirpalas;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinis tirpalas;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis arba infuzinis tirpalas.

Ruošimas
Liofilizuoti parekoksibo (parekoksibo) milteliai tirpinami aseptinėmis sąlygomis. Nuplėškite purpurinį gaubtelį, kad pasirodytų 40 mg parekoksibo flakono guminio kamščio vidurys. Steriliu švirkštu su adata įsiurbkite 2 ml tinkamo tirpiklio, adata pradurkite guminio kamščio vidurį ir suleiskite tirpiklį į 40 mg flakoną. Visiškai ištirpinkite miltelius, švelniai sukiodami flakoną, ir prieš vartojimą apžiūrėkite flakono turinį. Visą flakono turinį reikia sutraukti į švirkštą vienam vartojimui.

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus. Paruoštą Dynastat tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalą vartoti draudžiama, jeigu jo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame yra dalelių. Paruoštą Dynastat tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas po ištirpinimo (žr. 6.3 skyrių) arba sunaikinti.

Paruošas vartoti tirpalas yra izotoninis.

Tirpalai, kuriuos galima derinti intraveninėje sistemoje
Tinkamame tirpiklyje ištirpintą Dynastat galima leisti į veną ar į raumenis arba intraveninę sistemą, kuria infuzuojama **tik vieno iš šių** tirpalų:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinio tirpalo;

- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- Ringerio laktato injekcinio tirpalo.

Š is vaistinis preparatas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEI G
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/209/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

I šsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (42,36 mg parekoksibo natrio druskos pavidalu). Miltelius ištirpinus, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. 2 mililitruose paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas. Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio.

Dynastat ištirpinus 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpale, flakone yra maždaug 0,44 mmol natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).
Balti arba balkšvi milteliai.

Tirpiklis: skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trumpalaikiam pooperacinio skausmo malšinimui suaugusiesiems.

Skirti pacientui selektyvųjį ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorių galima tik įvertinus visą galimą riziką pacientui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Rekomenduojama dozė yra 40 mg leisti į veną (i.v.) arba į raumenis (i.m.); prireikus galima dar suleisti 20 mg ar 40 mg kas 6-12 valandų, bet ne daugiau kaip 80 mg per dieną.

Vartojant specifinius COX-2 inhibitorius, kardiovaskulinė rizika gali didėti, didėjant dozei ir ilgėjant ekspozicijai, todėl reikia kiek įmanoma trumpiau vartoti mažiausią veiksmingą paros dozę. Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris paras patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimas kartu su opioidiniais analgetikais.
Opioidinius analgetikus galima vartoti kartu su parekoksibu pagal ankstesnėje pastraipoje pateiktas dozavimo rekomendacijas. Visais klinikinio įvertinimo atvejais parekoksibas buvo vartojamas pastoviais laiko intervalais, o opioidai vartojami pagal poreikį .

Senyviems pacientams
Senyviems (≥ 65 metų) pacientams paprastai dozės keisti nereikia. Tačiau senyviems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg, gydymo pradžioje reikia vartoti pusę rekomenduojamos Dynastat dozės ir didžiausią paros dozę sumažinti iki 40 mg (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Klinikinės patirties gydant pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo ≥ 10), nėra, todėl tokiems pacientams šį vaistinį preparatą vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi nežymiai (*Child-Pugh* rodmuo 5-6), paprastai dozės keisti nereikia. Dynastat reikia pradėti vartoti atsargiai ir po pusę įprastinės rekomenduojamos dozės pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų ligomis (*Child-Pugh* rodmuo 7-9), o didžiausią paros dozę reikia sumažinti iki 40 mg.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml per minutę), arba pacientams, kurių organizme linkę kauptis skysčiai, gydymo pradžioje reikia vartoti mažiausią rekomenduojamą vaistinio preparato dozę (20 mg) ir atidžiai stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Remiantis farmakokinetinių tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml per minutę), dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija
Parekoksibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra. Todėl parekoksibo vartoti tokiems pacientams nerekomenduojama.

Vartojimo metodas
Vaistinį preparatą galima suleisti boliusu tiesiai į veną arba į esamą intraveninę sistemą. Į raumenis reikia leisti lėtai, adatą giliai įduriant į raumenį. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Dynastat tirpinant kartu su kitų vaistinių preparatų tirpalais, gali susidaryti nuosėdų, todėl tirpinant arba leidžiant Dynastat, vaistinio preparato negalima maišyti su kokiais nors kitais vaistiniais preparatais. Pacientams, kuriems per tą pačią i. v. sistemą leidžiama kitų vaistinių preparatų, prieš Dynastat injekciją ir po jos i. v. sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu.

Su tinkamu tirpikliu paruoštą Dynastat galima leisti **tik** į veną arba į raumenį arba į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama **tik vieno** iš išvardytų tirpalų:

- natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- gliukozės 50 mg/ml (5%) infuzinio tirpalo;
- natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45%) ir gliukozės 50 mg/ml (5%) injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- Ringerio laktato injekcinio tirpalo.

Vaistinį preparatą leisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojamas gliukozės 50 mg/ml (5%) Ringerio laktato injekcinis arba kitoks anksčiau nepaminėtas intraveninis tirpalas, **nerekomenduojama**, nes tirpale gali susidaryti nuosėdų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Buvo sunkių kurio nors tipo vaistinių preparatų sukeltų alerginių reakcijų, ypač odos, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas, reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (RVESS sindromas), toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema, arba paciento jautrumas sulfonamidams padidėjęs (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Aktyvi pepsinė opa ar kraujavimas iš virškinimo trakto (VT).

Pacientams, kuriems buvo bronchinės astmos priepuolis, ūmi sloga, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė ar kitos alerginio tipo reakcijos pavartojus acetilsalicilo rūgšties ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant COX-2 inhibitorių.

Trečias nėštumo trimestras ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (albuminų serume <25 g/l arba *Child-Pugh* rodmuo ≥ 10).

Uždegiminės žarnyno ligos.

Stazinis širdies nepakankamumas (II-IV klasės pagal NYHA).

Skausmo po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų (VAŠO) malšinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tirtas Dynastat vartojimas po dantų, ortopedinių, ginekologinių (ypač histerektomijos) ir vainikinių arterijų šuntavimo operacijų. Šio vaistinio preparato vartojimo po kitokių operacijų (pvz., virškinimo trakto ar urologinių) patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Kiti vartojimo būdai, išskyrus vartojimą į veną arba į raumenis (pvz., į sąnarius, intratekaliai), nebuvo tirti, todėl tokiais būdais vartoti negalima.

Kadangi vartojant didesnę parekoksibo, kitų COX-2 inhibitorių ir NVNU dozę gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, vartojantį parekoksibą pacientą reikia stebėti padidinus dozę ir, nedidėjant preparato veiksmingumui, reikia apsvarstyti kitą gydymo būdą (žr. 4.2 skyrių). Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris dienas patirties yra mažai (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu gydymo metu blogėja kurios nors toliau aprašytos organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių ir spręsti, ar galima nutraukti parekoksibo vartojimą.

<u>Kardiovaskulinė sistema</u>
Ilgalaikis COX-2 inhibitorių vartojimas buvo susijęs su širdies ir kraujagyslių sutrikimų bei trombozės nepageidaujamų reiškinių rizikos padidėjimu. Kokią tiksliai riziką kelia viena vaistinio preparato dozė ir kokia tiksli gydymo, susijusio su rizikos padidėjimu, trukmė, nenustatyta.

Ligonius, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti parekoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Šiems pacientams pablogėjus būklei ir pasireiškus specifiniams klinikiniams simptomams, reikia taikyti atitinkamas priemones ir spręsti, ar galima nutraukti parekoksibo vartojimą. Dynastat vartojimas po kitų širdies ir kraujagyslių sistemos revaskuliarizacijos procedūrų, išskyrus vainikinės arterijos šuntavimo operacijas (VAŠO), netirtas. Preparato vartojimas kitokio pobūdžio nei VAŠO chirurginių procedūrų metu buvo tirtas tais atvejais, kai pacientų fizinė būklė yra I-III klasės pagal Amerikos anesteziologų draugijos (angl. *American Society of Anaesthesiology,* ASA) klasifikaciją.

<u>Acetilsalicilo rūgštis ir kiti NVNU</u>
COX-2 inhibitorių negalima vartoti vietoj acetilsalicilo rūgšties širdies ir kraujagyslių tromboembolinių ligų profilaktikai, nes jie nesukelia poveikio trombocitams. Taigi, antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 5.1 skyrių). Dynastat vartoti kartu su varfarinu ir kitais geriamaisiais antikoaguliantais reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių). Parekoksibo nereikėtų vartoti kartu su kitokiais nei acetilcalicilo rūgštis NVNU.

Dynastat gali slėpti karščiavimą ir kitus uždegimo požymius (žr. 5.1 skyrių). Aprašyti pavieniai atvejai pasunkėjusios minkštųjų audinių infekcijos, susijusios su NVNU vartojimu, o taip pat iklinikinių tyrimų metu vartojant Dynastat (žr. 5.3 skyrių). Paciento, vartojančio Dynastat, operacinį pjūvį reikia atidžiai stebėti dėl galimų infekcijos požymių.

Virškinimo traktas
Pacientams, vartojusiems parekoksibą pasireiškė viršutinės virškinimo trakto (VT) dalies komplikacijos (perforacijos, opos ar kraujavimai [POK]), kai kurie pacientai mirė. NVNU reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra didelis virškinimo trakto komplikacijų atsiradimo pavojus: pagyvenusiems žmonėms arba pacientams, sirgusiems virškinimo trakto ligomis, pvz., opalige arba kraujavimu iš virškinimo trakto, arba vartojantiems kartu acetilsalicilo rūgštį. NVNU klasė taip pat siejama su padidėjusiomis VT komplikacijomis, kai vartojama kartu su gliukokortikoidais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais, kitais antitrombocitiniais vaistiniais preparatais, kitais NVNU arba pacientams, vartojantiems alkoholį. Parekoksibą vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net ir mažomis dozėmis) dar labiau padidėja nepageidaujamų reakcijų (virškinimo trakto opų ar kitokių komplikacijų) virškinimo trakte rizika.

Odos reakcijos
Saugumo stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką tyrimų metu pacientams, vartojusiems parekoksibą, nustatyta sunkių odos reakcijų, įskaitant daugiaformę eritemą, eksfoliacinį dermatitą bei Stevens-Johnson sindromą (kai kurios šių reakcijų buvo mirtinos). Be to, saugumo stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu gauta pranešimų apie mirtiną toksinę epidermio nekrolizę pacientams, vartojusiems valdekoksibą (aktyvusis parekoksibo metabolitas) ir negalima paneigti, kad jų nesukelia parekoksibas (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie NVNU ir selektyvieji COX-2 inhibitoriai siejami su padidėjusia generalizuotų pūslinių fiksuotųjų medikamentinių bėrimų (GPFMB) rizika. Atsižvelgiant į pranešimus apie kitas sunkias odos reakcijas, pasireiškusias vartojant celekoksibą ir valdekoksibą, vartojant parekoksibą gali pasireikšti RVESS sindromas. Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį.

Gydytojas turi imtis tinkamų sunkių odos reakcijų stebėjimo ir gydymo priemonių, pavyzdžiui, papildomai konsultuoti ligonį. Pacientui reikia nurodyti, kad atsiradus bet kuriam odos pakitimui, nedelsdamas apie jį pasakytų gydytojui.

Reikia nutraukti parekoksibo vartojimą, vos pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams. NVNU, įskaitant selektyviuosius COX–2 inhibitorius, kaip ir kiti vaistiniai preparatai, gali sukelti sunkių odos reakcijų. Visgi valdekoksibas (aktyvusis parekoksibo metabolitas) sunkių nepageidaujamų odos reiškinių sukelia dažniau už kitus selektyviuosius COX-2 inhibitorius. Pacientams, kuriems praeityje buvo alergija sulfonamidams, yra didesnė odos reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems praeityje nebuvo alergijos sulfonamidams taip pat gali būti sunkių odos reakcijų pavojus.

Padidėjęs jautrumas
Po vaisto registracijos yra pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas (anafilaksiją ir angioedemą), vartojant valdekoksibą ir parekoksibą (žr. 4.8 skyrių). Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė pacientams, kuriems praeityje buvo nustatyta alerginio tipo reakcija sulfonamidams (žr. 4.3 skyrių). Reikia nutraukti parekoksibo vartojimą, kai pasireiškė pirmieji padidėjusio jautrumo požymiai.

Po parekoksibo patekimo į rinką buvo pranešta apie sunkios hipotenzijos netrukus po parekoksibo pavartojimo atvejus. Kai kuriais atvejais nebuvo kitų anafilaksijos simptomų. Gydytojas turėtų būti pasiruošęs gydyti sunkią hipotenziją.

Skysčių kaupimasis, edema, inkstų sutrikimai
Kai kuriems parekoksibą, kaip ir kitus vaistinius preparatus, kurie slopina prostaglandinų sintezę, vartojantiems pacientams pasireiškė skysčių kaupimasis ir edema. Todėl parekoksibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių yra sutrikusi širdies funkcija, kuriems prieš gydymą pasireiškia edema arba yra kitokių būklių, kurios gali skatinti kauptis skysčius arba gali pasunkėti dėl skysčių kaupimosi, įskaitant diuretikus vartojančius pacientus ar pacientus, kuriems yra kitokia hipovolemijos rizika. Jeigu yra tokių pacientų būklės pasunkėjimo klinikinių požymių, reikia imtis reikiamų priemonių, įskaitant parekoksibo vartojimo nutraukimą.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie parekoksibą vartojusių pacientų ūminį inkstų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Kadangi dėl prostaglandinų sintezės slopinimo inkstų funkcija

gali blogėti ir organizme gali susilaikyti skysčiai, pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.2 skyrių) arba pasireiškia hipertenzija, arba pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies ar kepenų funkcija ar yra kitos būklės, kurioms esant, yra polinkis skysčių susilaikymui, vartoti Dynastat reikia atsargiai.

Pradėti gydymą Dynastat reikia atsargiai dehidratuotiems pacientams. Šiuo atveju rekomenduojama pirmiausia pacientui atstatyti prarastą skysčio kiekį ir tik tada pradėti gydymą Dynastat.

Hipertenzija
Parekoksibas, kaip ir visi kiti NVNU, gali pirmą kartą sukelti ar pasunkinti buvusią hipertenziją ir abu atvejai gali skatinti kardiovaskulinių reiškinių padažnėjimą. Pacientams, kuriems pasireiškia hipertenzija, parekoksibą, reikia vartoti atsargiai. Pradėjus gydyti parekoksibu ir gydymo metu reikia atidžiai stebėti kraujospūdį. Jeigu kraujospūdis reikšmingai padidėja, reikia skirti kitokį gydymą.

Sutrikusi kepenų funkcija
Dynastat reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu (*Child-Pugh* rodmuo 7-9) (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas su geriamaisiais antikoaguliantais
NVNU vartojimas kartu su geriamaisiais antikoaguliantais didina kraujavimo riziką. Geriamiesiems antikoaguliantams priklauso varfarino ar kumarino grupės preparatai ir naujieji geriamieji antikoaguliantai (pvz., apiksabanas, dabigatranas ir rivaroksabanas) (žr. 4.5 skyrių).

Natris
Dynastat sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio viename mililitre, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika
Kartu su varfarinu arba kitais antikoaguliantais pradėjus vartoti Dynastat, reikia stebėti krešėjimo rodiklius, kadangi gali padidėti, ypač pirmosiomis vartojimo dienomis, kraujavimo pavojus. Pacientams, vartojantiems geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai sekti protrombino laiką INR, ypač pirmosiomis parekoksibo vartojimo dienomis ir keičiant parekoksibo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Dynastat nekeičia acetilsalicilo rūgšties poveikio trombocitų agregacijai ar kraujavimo laikui. Klinikinių tyrimų duomenimis, Dynastat galima vartoti kartu su mažomis (≤325 mg) acetilsalicilo rūgšties dozėmis. Tyrimų duomenimis, kaip ir vartojant kitus NVNU, vieno parekoksibo sukeliamų opų ar kitų komplikacijų virškinimo trakte atsiradimo pavojus didėja vartojant šį preparatą kartu su mažomis acetilsalicilo rūgšties dozėmis (žr. 5.1 skyrių).

Vartojant kartu parekoksibą ir hepariną, heparino farmakodinamika (dalinis aktyvinto tromboplastino laikas) išlieka tokia pati, kaip vartojant hepariną vieną.

NVNU, įskaitant COX-2 inhibitorius, slopina prostaglandinus ir gali mažinti angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, beta blokatorių ir diuretikų poveikį. Reikia įvertinti šią sąveiką, jei pacientai parekoksibą vartoja kartu su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistais, beta blokatoriais ir diuretikais.

Pacientams, kurie yra senyvi, kurių organizme trūksta skysčių (įskaitant vartojančius diuretikus) arba kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, NVNU, įskaitant selektyviuosius COX-2 inhibitorius, vartojant kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II antagonistais, inkstų funkcija gali dar labiau pablogėti, įskaitant galimą ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą. Toks poveikis paprastai būna grįžtamas.

Todėl šiuos vaistinius preparatus kartu skirti reikia atsargiai. Pacientai turi vartoti pakankamai skysčių, ir gydymo pradžioje bei vėliau periodiškai gydymo metu reikia įvertinti inkstų veiklos stebėjimo poreikį.

Manoma, kad vartojant NVNU kartu su ciklosporinu ir takrolimuzu sustiprėja su ciklosporino ir takrolimuzo vartojimu susijęs nefrotoksinis poveikis, kadangi NVNU turi poveikį inkstų prostaglandinams. Reikia stebėti inkstų veiklą pacientams, kurie vartoja parekoksibo natrio druską kartu su šiais preparatais.

Dynastat galima vartoti kartu su opioidiniais analgetikais. Klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant kartu parekoksibą, *PRN* vartojamų opioidų poreikis per parą labai sumažėja.

Kitų vaistų poveikis parekoksibo arba jo aktyvaus metabolito valdekoksibo farmakokinetikai
Parekoksibas greitai hidrolizuojamas į aktyvų metabolitą valdekoksibą. Tyrimais nustatyta, kad žmogaus organizme valdekoksibo metabolizmui svarbiausi yra izofermentai CYP3A4 ir 2C9.

Kartu vartojant flukonazolą (labiausiai slopina CYP2C9), valdekoksibo ekspozicija plazmoje (AUC ir C_{max}) padidėjo (62% ir 19% atitinkamai), todėl kartu su flukonazolu vartojamo parekoksibo dozę reikia sumažinti.

Kartu vartojant ketokonazolą (CYP3A4 inhibitorius), valdekoksibo ekspozicija plazmoje (AUC ir C_{max}) padidėjo (38% ir 24% atitinkamai), tačiau kartu su ketokonazolu vartojamo parekoksibo dozės paprastai keisti nebūtina.

Fermentų indukcijos poveikis parekoksibo farmakokinetikai netirtas. Kartu vartojant fermentų induktorius (pvz., rifampiciną, fenitoiną, karbamazepiną ar deksametazoną), gali pagreitėti valdekoksibo metabolizmas.

Parekoksibo arba jo aktyvaus metabolito valdekoksibo poveikis kitų vaistų farmakokinetikai
Vartojant valdekoksibą (40 mg 2 kartus per dieną 7 dienas) 3 kartus padidėjo dekstrometorfano (CYP2D6 substratas) koncentracija plazmoje. Todėl Dynastat vartoti kartu su preparatais, kurie daugiausia metabolizuojami dalyvaujant CYP2D6 ir turinčiais siaurą terapinio veikimo platumą (pvz., flekainidu, propafenonu, metoprololiu), reikia atsargiai.

Omeprazolo (CYP2C19 substrato), vartojamo po 40 mg vieną kartą per dieną, plazminė ekspozicija padidėjo 46% kartu 7 dienas vartojant po 40 mg du kartus per dieną valdekoksibo, tuo tarpu valdekoksibo plazminė ekspozicija nepakito. Šie rezultatai rodo, kad nors CYP2C19 nemetabolizuoja valdekoksibo, pastarasis gali slopinti šį izofermentą. Todėl kartu su preparatais, kurie yra CYP2C19 substratai (pvz., fenitoinu, diazepamu, imipraminu), Dynastat reikia vartoti atsargiai.

Dviejų farmakokinetinės sąveikos tyrimų metu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, vartojantiems metotreksatą tomis pačiomis dozėmis vieną kartą per savaitę (5-20 mg per savaitę vienkartinę geriamąją dozę arba dozę į raumenis), geriamasis valdekoksibas (po 10 mg 2 kartus per parą arba po 40 mg 2 kartus per parą) nesukėlė poveikio metotreksato pusiausvyrinei koncentracijai plazmoje arba šis poveikis buvo nežymus. Vis dėlto reikia atsargiai skirti metotreksato kartu su NVNU, kadangi kartu vartojant NVNU gali padidėti metotreksato koncentracija plazmoje. Pacientus, kartu vartojančius parekoksibą ir metotreksatą, reikia tinkamai stebėti dėl galimo metotreksato toksinio poveikio.

Kartu vartojant valdekoksibą ir litį, reikšmingai sumažėjo ličio klirensas serume (25%) ir inkstuose (30%), o jo seruminė ekspozicija padidėjo 34%, palyginus, kai litis buvo vartotas vienas. Kartu su ličio preparatais pradedant vartoti parekoksibą, keičiant dozę arba vartojimą nutraukiant reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume.

Kartu vartojant valdekoksibą su glibenklamidu (CYP3A4 substratu) glibenklamido farmakokinetika (ekspozicija) ir farmakodinamika (poveikis gliukozės ir insulino koncentracijai kraujyje) nepakinta.

Leidžiamieji anestetikai
Kartu vartojant 40 mg parekoksibo dozę i. v. su propofoliu (CYP2C9 substratu) ar midazolamu (CYP3A4 substratu) i.v. vartojamų propofolio ar midazolamo farmakokinetika (metabolizmas,

ekspozicija) ar farmakodinamika (poveikis EEG, psichomotorinių tyrimų duomenims, prabudimui po sedacijos) nepakito. Be to kartu vartojamas valdekoksibas nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio nuo CYP3A4 priklausomam geriamojo midazolamo metabolizmui kepenyse ar žarnyne. Kartu i. v. vartojama 40 mg parekoksibo dozė reikšmingai nekeitė i. v. vartojamų fentanilio ar alfentanilio (CYP3A4 substratų) farmakokinetikos.

Inhaliuojamieji anestetikai
Oficialių sąveikos tyrimų neatlikta. Prieš operaciją vartoto parekoksibo farmakodinaminės sąveikos su inhaliuojamais anestetikais azoto suboksidu ir isofluranu nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Nėra pakankamai duomenų apie parekoksibo vartojimą nėštumo ir gimdymo laikotarpiais. Vis dėlto, prostaglandinų sintezės slopinimas gali nepalankiai paveikti nėštumą. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vartojant prostaglandinų sintezės inhibitorius padidėja persileidimo pavojus ankstyvojo nėštumo metu. Atliekant tyrimus su gyvūnais pastebėta, kad prostaglandinų sintezės inhibitoriai, įskaitant parekoksibą, sukelia netekčių prieš implantaciją ir po jos bei embriono ar vaisiaus letalumo padidėjimą (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius). Nuo 20-osios nėštumo savaitės ir vėliau vartojant Dynastat gali išsivystyti vaisiaus inkstų disfunkcijos sukeltas oligohidramnionas. Sutrikimas gali pasireikšti greitai po gydymo pradžios ir nutraukus gydymą paprastai išnyksta. Be to, gauta pranešimų apie arterinio latako susiaurėjimą, nustatytą po gydymo antrąjį trimestrą; dauguma atvejų sutrikimas išnyko nutraukus gydymą. Todėl Dynastat negalima vartoti per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrus, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Dynastat vartojant norinčioms pastoti moterims arba pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrais, reikia skirti kuo mažesnę dozę ir kuo trumpesnį laikotarpį. Jeigu Dynastat kelias paras vartojamas 20-ąją gestacinę savaitę ir vėliau, reikia apsvarstyti priešgimdyminio stebėjimo dėl oligohidramniono ir arterinio latako susiaurėjimo galimybę. Nustačius oligohidramnioną arba arterinio latako susiaurėjimą, gydymą Dynastat reikia nutraukti.

Visi trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami prostaglandinų sintezės inhibitoriai vaisiui gali sukelti:

- toksinį poveikį širdžiai ir plaučiams (priešlaikinį arterinio latako susiaurėjimą / užakimą ir plautinę hipertenziją);
- inkstų disfunkciją (žr. pirmiau);

motinai ir naujagimiui nėštumo pabaigoje:

- net labai mažos dozės gali pailginti kraujavimą ir slopinti trombocitų agregaciją;
- gali slopinti gimdos susitraukimus ir pavėlinti bei pailginti gimdymą.

Todėl Dynastat draudžiama vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas
Skyrus vieną parekoksibo dozę žindančiai moteriai, kuriai atliktas cezario pjūvis, į jos pieną pateko santykinai mažas parekoksibo ir jo aktyviojo metabolito valdekoksibo kiekis, todėl kūdikiui teko maža santykinė dozė (apie 1 % pagal svorį pakoreguotos motinai skirtos dozės). Dynastat žindančioms moterims vartoti negalima (žr. 4.3 skyrius).

Vaisingumas
Dynastat, kaip ir kitų vaistinių preparatų, kurie slopina ciklooksigenazę / prostaglandinų sintezę, nerekomenduojama vartoti pastoti norinčioms moterims (žr. 4.3, 5.1 ir 5.3 skyrius).

Remiantis veikimo mechanizmu NVNU vartojimas gali uždelsti ar trukdyti kiaušidžių folikulų plyšimą. Tai sietina su grįžtamuoju kai kurių moterų nevaisingumu. Todėl turi būti apsvarstyta

galimybė nutraukti NVNU, įskaitant Dynastat, vartojimą, jei pacientė patiria sunkumų pastoti ar jai atliekamas tyrimas dėl nevaisingumo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams, kuriems vartojant Dynastat pasireiškė galvos svaigimas, sukimasis arba somnolencija, reikia vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Dažniausia nepageidaujama reakcija į Dynastat yra pykinimas. Sunkiausios reakcijos pasireiškė nedažnai ar retai, tai buvo kardiovaskuliniai reiškiniai, pavyzdžiui, miokardo infarktas ir sunki hipotenzija, o taip pat padidėjusio jautrumo reiškiniai, pavyzdžiui: anafilaksija, angioneurozinė edema ir sunkios odos reakcijos. Vartojant Dynastat po vainikinių arterijų šuntavimo operacijos, pacientams yra didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika, pavyzdžiui: kardiovaskuliniai / tromboemboliniai reiškiniai (įskaitant miokardo infarktą, insultą / PSIP, plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę; žr. 4.3 ir 5.1 skyrius), gilias chirurgines infekcijas ir krūtinkaulio žaizdos gijimo komplikacijas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje
Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė parekoksibą vartojantiems pacientams (n = 5 402) 28 placebu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauti pranešimai išvardyti prie „dažnis nežinomas“, nes remiantis turimais duomenimis, negalima nustatyti jų dažnio. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos naudojant *MedDRA* terminologiją ir pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
Infekcijos ir infestacijos				
	Faringitas, alveolinis osteitas („sausoji įduba“).	Sutrikęs krūtinkaulio serozinės žaizdos drenažas, žaizdos infekcija.		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				
	Anemija po operacijos.	Trombocitopenija.		
Imuninės sistemos sutrikimai				
			Anafilaktoi-dinė reakcija.	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
	Hipokalemija	Hiperglikemija, anoreksija.		
Psichikos sutrikimai				
	Ažitacija, nemiga.			
Nervų sistemos sutrikimai				
	Hipoestezija, galvos svaigimas.	Cerebrovaskulinis sutrikimas.		
Ausų ir labirintų sutrikimai				
		Ausies skausmas.		
Širdies sutrikimai				

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
		Miokardo infarktas, bradikardija.		Kraujotakos nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas, tachikardija.
Kraujagyslių sutrikimai				
	Hipertenzija, hipotenzija.	Hipertenzija (pasunkėjimas), ortostatinė hipotenzija.		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				
	Kvėpavimo nepakankamumas.	Plaučių embolija.		Dusulys.
Virškinimo trakto sutrikimai				
Pykinimas.	Pilvo skausmas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte.	Virškinimo trakto išopėjimas, gastroezofaginio refliukso liga, burnos džiūvimas, nenormalūs garsai virškinimo trakte.	Pankreatitas, ezofagitas, burnos edema (perioralinis patinimas).	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
	Niežulys, pernelyg stiprus prakaitavimas.	Ekchimozė, išbėrimas, dilgėlinė.		Stevens-Johnson sindromas, daugiaformė eritema, eksfoliacinis dermatitas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				
	Nugaros skausmas.	Sąnarių skausmas.		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				
	Oligurija.		Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas.	Inkstų funkcijos nepakankamumas.

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnis				
Labai dažnas (≥1/10)	*Dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10)*	*Nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)*	*Retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000)*	*Dažnis nežinomas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
	Periferinė edema.	Astenija, skausmas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje.		Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę edemą.
Tyrimai				
	Kreatinino padaugėjimas kraujyje.	Kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje, laktato dehidrogenazės suaktyvėjimas kraujyje, AST suaktyvėjimas, ALT suaktyvėjimas, šlapalo azoto kiekio padidėjimas kraujyje.		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos				
		Komplikacijos (odos) po procedūros.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas
Po vaistinio preparato registracijos patekimo į rinką gauta pranešimų apie su valdekoksibo vartojimu susijusią toksinę epidermio nekrolizę ir negalima paneigti, kad jos nesukelia ir parekoksibas (žr. 4.4 skyrių). Be to, su NVNU vartojimu buvo susijusios šios sunkios nepageidaujamos reakcijos ir negalima paneigti, kad jų nesukelia Dynastat: bronchų spazmas ir hepatitas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Parekoksibo perdozavimo pranešimai buvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios taip pat buvo aprašytos, vartojant rekomenduojamas parekoksibo dozes.

Ūmiai perdozavus, pacientą reikia gydyti simptominėmis ir palaikomosiomis priemonėmis. Specifinių priešnuodžių nėra. Parekoksibas yra valdekoksibo provaistas. Valdekoksibas nepasišalina hemodializės metu. Diurezės didinimas ir šlapimo šarminimas gali būti neveiksmingi, kadangi didelė valdekoksibo dalis jungiasi prie baltymų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistiniai preparatai, koksibai, ATC kodas – M01AH04

Parekoksibas yra valdekoksibo provaistas. Valdekoksibas, geriant gydomąją dozę, yra selektyvus COX-2 inhibitorius. Ciklooksigenazė dalyvauja prostaglandinų sintezėje. Nustatytos dvi izoformos – COX-1 ir COX-2. COX-2 izoformą sužadina uždegimą stimuliuojantys veiksniai, kurie kaip manoma, pirmiausia atsakingi už skausmo, uždegimo ir karščiavimo prostanoidinių mediatorių sintezę. COX-2 taip pat dalyvauja vykstant ovuliacijai, implantacijai ir užsidarant arteriniam latakui, reguliuojant inkstų veiklą ir centrinės nervų sistemos veiklą (sužadinant karščiavimą, suvokiant skausmą ir pažinimo procese). Tikėtina, kad ji gali dalyvauti ir gyjant opoms. COX-2 randama audinyje aplink skrandžio opą, tačiau tiesioginis poveikis skrandžio opos gijimui nenustatytas.

Skirtingas NVNU slopinančių COX-1 ir selektyvių COX-2 inhibitorių poveikis trombocitų agregacijai gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra trombembolinių komplikacijų pavojus. Selektyvūs COX-2 inhibitoriai mažina sisteminio (taigi galimai ir endotelinio) prostaciklino susidarymą ir nesukelia poveikio trombocitų tromboksanui. Klinikinė šio reiškinio svarba nenustatyta.

Parekoksibas skirtas atliekant įvairias sudėtingas ir nedideles chirurgines operacijas. Tyrimų metu nustatyta, kad Dynastat veiksmingas skausmui malšinti po dantų, ginekologinių (histerektomijos), ortopedinių (pakeitus kelio ar klubo sąnarį) ir vainikinių arterijų šuntavimo operacijų. Pirmasis skausmą malšinantis poveikis pajuntamas po 7-13 min., klinikoje reikšmingas nuskausminantis poveikis pasireiškia po 23-39 min., o stipriausias poveikis - praėjus 2 val. po vienos 40 mg Dynastat dozės i.v. ar i.m. panaudojimo. 40 mg Dynastat dozės sukeliamas skausmą malšinantis poveikis yra tokio pat stiprumo, kaip 60 mg ketorolako suleisto į raumenį arba 30 mg ketorolako suleisto į veną. Vienos dozės sukeltas nuskausminantis poveikis tęsėsi nuo 6 val. iki daugiau kaip 12 val. ir priklausė nuo dozės ir skausmo klinikinio modelio.

Parekoksibo skyrimas ilgiau kaip 3 paras

Dauguma tyrimų atlikti parekoksibo vartojant ne ilgiau kaip 3 paras. Išanalizuoti jungtiniai 3 atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamų tyrimų, kuriuose pagal protokolą leista gydyti parekoksibu >3 paras, duomenys. Jungtinė analizė atlikta su 676 pacientų, 318 iš kurių vartojo placebą, o 358 – parekoksibą, duomenimis. Parekoksibu gydytų pacientų grupėje 317 pacientų vartojo parekoksibą iki 4 parų, 32 pacientai – iki 5 parų, bet tik 8 pacientai gydyti iki 6 parų, o 1 pacientas – 7 arba daugiau parų. Placebu gydytų pacientų grupėje 270 pacientų vartojo placebą iki 4 parų, 43 pacientai – iki 5 parų, bet tik 3 pacientai gydyti iki 6 parų, o 2 pacientai – 7 arba daugiau parų. Pacientų demografiniai duomenys abiejose grupėse buvo panašūs. Gydymo trukmės vidurkis (SN) buvo 4,1 (0,4) parų parekoksibo ir 4,2 (0,5) parų placebo grupėje, trukmės diapazonas parekoksibo grupėje buvo 4–7 paros, o placebo grupėje – 4–9 paros. Nepageidaujamų reiškinių dažnis parekoksibą 4–7 paras (trukmės mediana – 4 paros) vartojusiems pacientams po 3-iosios gydymo paros buvo mažas ir panašus į nustatytąjį placebo grupėje.

Opioidus tausojantis poveikis

Placebu kontroliuojamųjų ortopedinių ir bendrosios chirurgijos tyrimų duomenimis (n = 1050), pacientams buvo suleista pradinė parenterinė 40 mg Dynastat dozė i.v., vėliau leidžiama po 20 mg du kartus per parą ne trumpiau kaip 72 valandas, papildomai kartu taikant įprastas slaugos priemones, įskaitant opioidų vartojimą. Opioidų suvartojimas antrą ir trečią gydymo Dynastat dienomis buvo atitinkamai 7,2 mg ir 2,8 mg (atitinkamai 37 % ir 28 %). Toks opioidų vartojimo sumažėjimas buvo susijęs su žymiu pranešimų apie pacientui pasireiškusius varginančius opioidų simptomus suretėjimu. Be to, papildomai sumažėjo skausmas, palyginti su vienų opioidų vartojimu. Papildomų tyrimų kituose chirurginiuose skyriuose pastebėjimai buvo panašūs. Duomenų, rodančių, kad kartu su opioidais vartojant parekoksibą, palyginti su placebu, pasireikštų mažiau nepageidaujamų reiškinių, susijusių su parekoksibo vartojimu, nėra.

Poveikio virškinimo traktui tyrimai

Trumpalaikių (trukusių 7 dienas) tyrimų metu sveikiems jauniems ir senyviems (≥ 65 metų) asmenims endoskopijos būdu skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opų arba erozijų nustatyta dažniau vartojusiems Dynastat (5-21%), negu vartojusiems placebą (5-12%), tačiau statistiškai reikšmingai rečiau, negu vartojusiems NVNU (66-90%).

VAŠO pooperacinio saugumo tyrimai
Dviejų placebu kontroliuojamųjų saugumo tyrimų metu pacientams, kurie ne trumpiau kaip tris dienas vartojo parekoksibą, o vėliau buvo gydyti geriamuoju valdekoksibu iš viso 10-14 dienų, greta įprastinio informavimo apie nepageidaujamus reiškinius, nepriklausomo ekspertų komiteto buvo tirtos iš anksto numatytos reiškinių kategorijos. Visiems pacientams skausmas buvo malšintas įprastiniais būdais.
Iki atrankos ir visą dviejų VAŠO tyrimų laiką pacientai mažomis dozėmis vartojo acetilsalicilo rūgštį.

Pirmojo dvigubai aklu būdu atlikto placebu kontroliuojamojo VAŠO tyrimo metu pacientai vartojo 40 mg parekoksibo i. v. du kartus per parą ne trumpiau kaip 3 dienas, po to tęsė gydymą vartodami 40 mg valdekoksibo du kartus per parą (parekoksibo ir valdekoksibo grupė) (n=311) arba placebą ir placebą (n=151) 14 dienų. Buvo vertinamos devynios iš anksto numatytos nepageidaujamų reiškinių kategorijos (širdies ir kraujagyslių trombemboliniai reiškiniai, perikarditas, naujai prasidėjęs arba paūmėjęs širdies stazinis nepakankamumas, inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas, viršutinio VT opų komplikacijos, smarkus kraujavimas ne iš VT, infekcinės ligos, neinfekcinės plaučių komplikacijos ir mirtis). Vartojimo i.v. laikotarpiu (atitinkamai 2,2% ir 0,0%) ir viso tyrimo laikotarpiu (atitinkamai 4,8% ir 1,3%) reikšmingai padažnėjo ($p<0,05$) širdies ir kraujagyslių trombembolinių reiškinių (miokardo infarktas, išemija, smegenų kraujotakos sutrikimai, giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija) pacientams parekoksibo ir valdekoksibo grupėje palyginti su placebo ir placebo grupėje. Operacinės žaizdos komplikacijų (dažniausiai krūtinkaulio žaizdos) dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems parekoksibą ir valdekoksibą.

Antrojo VAŠO tyrimo metu tirtos keturios iš anksto numatytos reiškinių kategorijos (širdies ir kraujagyslių trombemboliniai reiškiniai, inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas, viršutinio VT opos ir kraujavimas, operacinės žaizdos komplikacijos). Pacientai 24 valandų po operacijos laikotarpyje buvo randomizuoti į grupes: vieni iš pradžių vartojo 40 mg parekoksibo dozę i.v., po to 20 mg kas 12 valandų i.v. ne trumpiau kaip 3 dienas, o likusias 10 dienų gėrė valdekoksibą (20 mg kas 12 valandų) (n=544); antri — placebą i.v., po to gėrė valdekoksibą (n=544); treti — placebą i.v., po to gėrė placebą (n=548). Dažniau (p=0,033) širdies ir kraujagyslių trombembolinių reiškinių nustatyta pacientams, vartojusiems parekoksibą ir valdekoksibą (2,0%) palyginti su placebą ir placebą vartojusiaisiais (0,5%). Placebo ir valdekoksibo vartojimas buvo susijęs su dažnesniu širdies ir kraujagyslių tromboembolinių reiškinių atsiradimu, palyginti su placebu, bet šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Trys iš šešių širdies ir kraujagyslių tromboembolinių reiškinių placebo ir valdekoksibo grupėje pasireiškė placebo vartojimo metu. Šie pacientai valdekoksibu nebuvo gydomi. Iš anksto numatyti reiškiniai, kurie buvo dažnesni visose grupėse: operacinės žaizdos komplikacijos, įskaitant giliųjų audinių infekciją ir krūtinkaulio žaizdos gijimo sutrikimus.

Reiškiniai pagal jokias kitas iš anksto numatytas kategorijas (inkstų funkcijos sutrikimas ir nepakankamumas, viršutinio VT opų komplikacijos arba operacinės žaizdos komplikacijos) reikšmingai nesiskyrė tarp preparatą ir placebą vartojusių grupių.

Bendrosios chirurgijos operacijų saugumo tyrimai
Didelės apimties (n=1050) didžiųjų ortopedinių ir bendrosios chirurgijos operacijų tyrimo metu, pacientai iš pradžių vartojo 40 mg parekoksibo i.v., po to 20 mg parekoksibo kas 12 valandų i.v. ne trumpiau kaip 3 dienas, o likusias 10 dienų gėrė valdekoksibą (20 mg kas 12 valandų) (n=525) arba vartojo placebą i.v. ir po to gėrė placebą (n=525). Šių po operacijos esančių pacientų bendrojo saugumo profilis, įskaitant keturias iš anksto numatytas reiškinių kategorijas, aprašytas antrame VAŠO tyrime anksčiau, palyginus parekoksibo natrio druskos bei valdekoksibo grupę su placebo grupe reikšmingai nesiskyrė.

Poveikio trombocitams tyrimai
Eilės nedidelių kartotinių dozių tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki jauni ir senyvi asmenys, metu du kartus per dieną vartojamo 20 mg arba 40 mg dozėmis Dynastat poveikis trombocitų agregacijai bei kraujavimo laikui nesiskyrė nuo placebo. Jauniems asmenims 40 mg du kartus per dieną vartojamas Dynastat nesukėlė klinikoje reikšmingo poveikio acetilsalicilo rūgšties sukeliamam trombocitų funkcijos slopinimui (žr. 4.5 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleistas i.v. ir i.m. parekoksibas fermentinės hidrolizės kepenyse būdu greitai paverčiamas farmakologiškai aktyvia medžiaga valdekoksibu.

Absorbcija
Valdekoksibo ekspozicija, suleidus vienkartines terapines Dynastat dozes, vertinant tiek plotą po koncentracijos kreive (AUC), tiek ir didžiausią koncentraciją (C_{max}), yra maždaug linijinė. AUC ir C_{max} būdingas linijiškumas injekuojant du kartus per dieną iki 50 mg į veną ir iki 20 mg į raumenį. Vartojant Dynastat du kartus per dieną pusiausvyrinė valdekoksibo koncentracija susidaro per 4 dienas.

Suelidus vieną 20 mg parekoksibo dozę į veną ir į raumenis, susidarė valdekoksibo C_{max} atitinkamai maždaug po 30 minučių ir po 1 valandos. Valdekoksibo ekspozicija, vertinant AUC ir C_{max} suleidus jo į veną ir į raumenis, buvo panaši. Parekoksibo ekspozicija, vertinant AUC ir C_{max} suleidus jo į veną ir į raumenis, buvo panaši. Vidutinis C_{max} suleidus jo į raumenis buvo mažesnė, negu suleidus jo visą dozę iškart į veną (tai priklauso nuo lėtesnės į raumenis suleisto vaisto absorbcijos). Šis skirtumas neturi klinikinės reikšmės, nes suleidus parekoksibo tiek į raumenis, tiek į veną, susidaro panaši C_{max}.

Pasiskirstymas
Į veną vartojamo valdekoksibo pasiskirstymo tūris yra maždaug 55 litrai. Apie 98% valdekoksibo, esant koncentracijai, kuri susidaro vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (80 mg parekoksibo per dieną), jungiasi prie plazmos baltymų. Daug valdekoksibo, bet ne parekoksibo, randama eritrocituose.

Biotransformacija
In vivo beveik visas parekoksibas greitai paverčiamas valdekoksibu ir propiono rūgštimi (parekoksibo pusinės eliminacijos laikas plazmoje – apie 22 min.). Valdekoksibas eliminuojamas vykstant ekstensyviam metabolizmui kepenyse keliais būdais, įskaitant citochromo P450 izofermentų CYP3A4 ir CYP2C9 poveikį ir sulfonamido dalies gliukuronidaciją (apie 20%). Žmogaus plazmoje nustatytas hidroksilintas valdekoksibo metabolitas (veikiant CYP) yra aktyvus COX-2 inhibitorius. Šio metabolito koncentracija sudaro apie 10% valdekoksibo koncentracijos, todėl reikšmingos jo įtakos terapinėmis dozėmis vartojamo parekoksibo klinikiniam poveikiui nelaukiama.

Eliminacija
Daugiausia valdekoksibo eliminuojama kepenyse vykstančio metabolizmo būdu, mažiau kaip 5% randama šlapime nepakitusio. Nepakitusio parekoksibo šlapime nerandama, o išmatose jo būna tik pėdsakai. Apie 70% suvartotos dozės išskiria su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu. Valdekoksibo klirensas plazmoje (KL_p) yra apie 6 l/val. Suleidus parekoksibo į veną arba į raumenis, valdekoksibo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 8 val.

Senyviems pacientams
Farmakokinetikos ir terapiniuose tyrimuose Dynastat vartojo 335 senyvi (65-96 metų amžiaus) pacientai. Sveikų pagyvenusių asmenų organizme geriamojo valdekoksibo tariamasis klirensas buvo mažesnis, todėl ekspozicija plazmoje maždaug 40% didesnė, negu sveikų jaunų asmenų. Pagal kūno svorį koreguota pusiausvyrinė valdekoksibo ekspozicija plazmoje pagyvenusioms moterims buvo 16% didesnė, negu pagyvenusiems vyrams (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu, suleidus 20 mg Dynastat į veną, parekoksibas greitai pašalinamas iš plazmos. Kadangi eliminacija per inkstus valdekoksibui nėra svarbi, net sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių ar dializuojamų pacientų organizme šio vaisto klirenso pokyčių nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas nekeičia parekoksibo virtimo valdekoksibu greičio ir valdekoksibu virstančio parekoksibo kiekio. Vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu (*Child-Pugh* rodmuo 7-9) sergantiems pacientams iš pradžių reikia vartoti pusę rekomenduojamos Dynastat dozės,

o didžiausią per dieną suvartotą dozę sumažinti iki 40 mg, nes valdekoksibo ekspozicija jų organizme yra daugiau kaip 2 kartus (130%) didesnė. Parekoksibo vartojimas sunkiu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams netirtas, todėl tokiems pacientams nerekomenduojama vartoti Dynastat (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ar toksinio kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenimis, esant 2 kartus didesnei parekoksibo ekspozicijai už maksimalią žmogaus organizme, specifinio pavojaus žmogui preparatas nesukelia. Tačiau toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimų šunims ir žiurkėms metu, valdekoksibo (aktyviojo parekoksibo metabolito) sisteminė ekspozicija sudarė tik apie 80% susidarančios senyvų žmonių organizme, vartojant šį vaistą didžiausiomis rekomenduojamomis dozėmis (80 mg per parą). Nuo didesnės dozės pasunkėjo odos infekcija ir sulėtėjo gijimas (šis poveikis tikriausiai susijęs su COX-2 slopinimu).

Tiriant toksinį poveikį dauginimosi funkcijai, parekoksibo dozės, nesukeliančios toksinio poveikio vaikingoms triušių patelėms, sukėlė vaisiaus žūtį po implantacijos, rezorbciją ir kūno svorio augimo sulėtėjimą. Parekoksibas nesukėlė poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui.

Parekoksibo poveikis vaikingiems gyvūnams, prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiais netirtas.

Suleidus į veną vieną parekoksibo dozę žindančioms žiurkėms, jų piene susidarė panaši parekoksibo, valdekoksibo ir aktyvaus valdekoksibo metabolito koncentracija kaip ir plazmoje.

Kancerogeninis parekoksibo poveikis netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

<u>Milteliai</u>
Dinatrio vandenilio fosfatas
Fosfato rūgštis ir (arba) natrio hidroksidas (pH koreguoti).

<u>Tirpiklis</u>
Natrio chloridas
Vandenilio chlorido rūgštis arba natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Dynastat ir opioidų negalima leisti kartu tuo pačiu švirkštu.

Dynastat miltelius tirpinant Ringerio laktato injekciniame tirpale arba Ringerio laktato ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniame tirpale, susidaro parekoksibo nuosėdų, todėl ruošiant Dynastat tirpalą **nerekomenduojama** naudoti šiuos tirpiklius.

Nerekomenduojama tirpinti miltelių injekciniame vandenyje, nes paruoštas tirpalas nėra izotoninis.

<u>Po paruošimo</u>
Dynastat negalima suleisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojami kiti vaistiniai preparatai. Prieš Dynastat injekciją ir po jos intraveninę sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Nerekomenduojama paruošto vaistinio preparato leisti į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama injekcinio Ringerio laktato tirpalo su 50 mg/ml (5%) gliukozės arba kito intraveninio tirpalo, nenurodyto 6.6 skyriuje, nes gali atsirasti nuosėdų.

6.3 Tinkamumo laikas

Neparuošto vaistinio preparato tinkamumo laikas yra 3 metai.

Nustatyta, kad 25°C temperatūroje laikomo paruošto tirpalo, kurio negalima šaldyti arba užšaldyti, cheminės ir fizikinės savybės išlieka nepakitusios iki 24 val. Taigi 24 val turėtų būti laikomos ilgiausiu paruošto tirpalo tinkamumo laiku. Vis dėlto dėl mikrobiologinės infekcijos rizikos, susijusios su injekciniais preparatais, paruoštą tirpalą reikėtų suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejus, kai tirpalas ruošiamas patvirtintomis kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis. Išskyrus atvejus, kai laikomasi šių reikalavimų, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai negalima laikyti ilgiau kaip 12 val. 25°C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Parekoksibo natrio druskos flakonai
I tipo bespalvio stiklo (5 ml) flakonas su butilo gumos kamščiu, hermetiškai uždarytas purpuriniu nuplėšiamu polipropileno dangteliu ir išorine aliumininio plomba.

Tirpiklio ampulės
2 ml ampulės: bespalvis neutralus I tipo stiklas.

Dynastat yra tiekiamas vienadoziuose steriliuose flakonuose. Pakuotėje yra 2 ml ampulės, kuriose yra 2 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalo (žemiau nurodytas įvairių pakuočių turinys).

Pakuotės turinys
1 + 1 pakuotė: 1 flakonas miltelių ir 1 ampulė tirpiklio.
3 + 3 pakuotė: 3 flakonai miltelių ir 3 ampulės tirpiklio.
5 + 5 pakuotė: 5 flakonai miltelių ir 5 ampulės tirpiklio.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą Dynastat reikia paruošti. Dynastat sudėtyje nėra konservantų. Tirpinti būtina aseptinėmis sąlygomis.

Tirpikliai ruošimui
Dynastat 40 mg reikia paruošti su 2 ml 9 mg/ml (0,9%) tirpalu.

Ruošimui tinka **tik šie kiti** tirpikliai**:**
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinis tirpalas
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinis/infuzinis tirpalas

Ruošimas
Liofilizuoti parekoksibo (parekoksibo) milteliai tirpinami aseptinėmis sąlygomis. Nuplėškite purpurinį gaubtelį, kad pasirodytų 40 mg parekoksibo flakono guminio kamščio vidurys. Steriliu švirkštu su adata įsiurbkite 2 ml tinkamo tirpiklio, adata pradurkite guminio kamščio vidurį ir suleiskite tirpiklį į

40 mg flakoną. Visiškai ištirpinkite miltelius, švelniai sukiodami flakoną, ir prieš vartojimą apžiūrėkite flakono turinį. Visą flakono turinį reikia sutraukti į švirkštą vienam vartojimui.

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus. Paruoštą Dynastat tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Tirpalą vartoti draudžiama, jeigu jo spalva pakitusi, jis yra drumstas arba jame yra dalelių. Paruoštą Dynastat tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas po ištirpinimo (žr. 6.3 skyrių) arba sunaikinti.

Paruošas vartoti tirpalas yra izotoninis.

Tirpalai, kuriuos galima derinti intraveninėje sistemoje
Su tinkamu tirpikliu paruoštą Dynastat galima leisti į veną ar į raumenis arba intraveninę sistemą, kuria infuzuojama **tik vieno iš šių** tirpalų:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinio tirpalo;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- Ringerio laktato injekcinio tirpalo.

Š is vaistinis preparatas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEI G
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/209/006-008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2002 m. kovo 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. sausio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

I šsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ: 40 mg flakonai

TEKSTAS ANT KARTONO DĖŽUTĖS – EU/1/02/209/005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai injekciniam tirpalui
parekoksibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (atitinka 42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Miltelius paruošus su 2 ml tirpiklio, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. Taigi, paruošus miltelius, 2 ml paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio vandenilio fosfatas, fosfato rūgštis, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ar į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą vaistą reikia vartoti nedelsiant (per 24 valandas, jeigu paruoštas aseptinėmis sąlygomis), negalima šaldyti ar užšaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/209/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dynastat 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ: 40 mg

TEKSTAS FLAKONO ETIKETEI – EU/1/02/209/005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dynastat 40 mg injekciniai milteliai
parekoksibas
i.v./i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ: 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

TEKSTAS ANT KARTONO DĖŽUTĖS – EU/1/02/209/006

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
parekoksibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (atitinka 42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Miltelius paruošus su 2 ml tirpiklio, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. Taigi, paruošus miltelius, 2 ml paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio vandenilio fosfatas, fosfato rūgštis, natrio hidroksidas.

2 ml tirpiklio ampulėje yra natrio chlorido, vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 flakonas ir 1 tirpiklio ampulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ar į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą vaistą reikia vartoti nedelsiant (per 24 valandas, jeigu paruoštas aseptinėmis sąlygomis), negalima šaldyti ar užšaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/02/209/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dynastat 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ: 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

TEKSTAS ANT KARTONO DĖŽUTĖS – EU/1/02/209/007

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
parekoksibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (atitinkančio 42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Miltelius paruošus su 2 ml tirpiklio, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. Taigi, paruošus miltelius, 2 ml paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio vandenilio fosfatas, fosfato rūgštis, natrio hidroksidas.

2 ml tirpiklio ampulėje yra natrio chlorido, vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

3 flakonai ir 3 tirpiklio ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ar į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą vaistą reikia vartoti nedelsiant (per 24 valandas, jeigu paruoštas aseptinėmis sąlygomis), negalima šaldyti ar užšaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/02/209/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dynastat 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS (JEI JOS NĖRA – VIDINĖS) PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ: 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

TEKSTAS ANT KARTONO DĖŽUTĖS – EU/1/02/209/008

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dynastat 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
parekoksibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 40 mg parekoksibo (atitinka 42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Miltelius paruošus su 2 ml tirpiklio, parekoksibo tirpalo koncentracija yra 20 mg/ml. Taigi, paruošus miltelius, 2 ml paruošto tirpalo yra 40 mg parekoksibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio vandenilio fosfatas, fosfato rūgštis, natrio hidroksidas.

2 ml tirpiklio ampulėje yra natrio chlorido, vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

5 flakonai ir 5 tirpiklio ampulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti į veną ar į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą vaistą reikia vartoti nedelsiant (per 24 valandas, jeigu paruoštas aseptinėmis sąlygomis), negalima šaldyti ar užšaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/02/209/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dynastat 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ: 40 ml

TEKSTAS FLAKONO ETIKETEI – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 IR EU/1/02/209/008

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Dynastat 40 mg injekciniai milteliai
parekoksibas
i.v./ i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TIRPIKLIO AMPULĖS ETIKETĖ: 2 ml

TEKSTAS TIRPIKLIO AMPULĖS ETIKETEI – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 IR EU/1/02/209/008

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) tirpalas

2. VARTOJIMO METODAS

Tirpiklis skirtas Dynastat 40 mg

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dynastat 40 mg milteliai injekciniam tirpalui
parekoksibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dynastat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dynastat
3. Kaip vartoti Dynastat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dynastat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dynastat ir kam jis vartojamas

Dynastat sudėtyje yra veikliosios medžiagos parekoksibo.

Dynastat vartojamas trumpalaikiam skausmo malšinimui po operacijų suaugusiesiems. Dynastat priklauso vaistų, vadinamų COX-2 inhibitoriais (taip sutrumpintai vadinami *ciklooksigenazės-2 inhibitoriai*), grupei. Skausmą ir tinimą kartais sukelia organizme susidarančios medžiagos, vadinamos *prostaglandinais*. Dynastat mažina jų kiekį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dynastat

Dynastat vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija parekoksibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kokie nors vaistai sukėlė sunkią alerginę reakciją (ypač sunkią odos reakciją);
- jeigu buvo alerginių reakcijų vartojant preparatus, vadinamus sulfonamidais (pvz., kai kurie antibiotikai, kuriais gydomos užkrečiamosios ligos);
- jeigu šiuo metu yra skrandžio ar žarnų opa arba kraujuojate iš skrandžio ar žarnų;
- jeigu buvo alerginių reakcijų vartojant acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) ar kitų NVNU (pvz., ibuprofeną) arba COX-2 inhibitorių. Šios reakcijos gali pasireikšti švokštimu (bronchų spazmas), sunkiu nosies užsikimšimu, odos niežėjimu, veido, lūpų ar liežuvio išbėrimu arba patinimu, kitokiomis alerginėmis reakcijomis ar nosies polipų atsiradimu, pavartojus šių preparatų;
- jeigu yra daugiau kaip 6 nėštumo mėnesiai;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate uždegimine žarnų liga (opiniu kolitu ar *Crohn* liga);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu;
- jeigu numatyta atlikti širdies ar arterijų operaciją (įskaitant bet kurias vainikinių arterijų procedūras);
- jeigu sergate širdies liga ir (ar) smegenų kraujotakos liga (pvz., buvo širdies priepuolis, insultas, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), užako širdies ar smegenų kraujagyslės, atlikta kraujotakos atstatymo ir vainikinių kraujagyslių šuntavimo (nuosrūvos) operacija);

- jeigu buvo kraujotakos sutrikimų (periferinių arterijų liga).

Jeigu tinka bent vienas iš šių teiginių, leisti šio vaisto negalima. **Nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu šiuo metu yra skrandžio ar žarnos opa arba kraujuojate iš virškinimo trakto, **Dynastat vartoti negalima**.

Jei sergate sunkia kepenų liga, **Dynastat vartoti negalima.**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dynastat:

- jeigu anksčiau sirgote opalige, kraujavote iš virškinimo trakto arba pasireiškė virškinimo trakto prakiurimas;
- jeigu anksčiau koks nors vaistas Jums yra sukėlęs odos reakciją (pvz., bėrimą, dilgėlinę, gumbelius, pūsles, raudonus dryžius);
- jeigu vartojate acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) arba kitų NVNU (pvz., ibuprofeną);
- jeigu rūkote arba vartojate alkoholį;
- jeigu sergate diabetu;
- jeigu pasireiškia krūtinės angina, formuojasi kraujo krešuliai, yra didelis kraujospūdis arba padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje;
- jeigu taikomas antitrombocitinis gydymas;
- jeigu kaupiasi skysčiai (yra *edemų*);
- jeigu sergate kepenų ar inkstų liga;
- jeigu netekote skysčių (taip gali atsitikti viduriuojant ar vemiant arba nepakankamai geriant skysčių);
- jeigu sergate užkrečiamąja liga, nes vaistas gali maskuoti karščiavimą (karščiavimas yra užkrečiamosios ligos požymis);
- jeigu vartojate kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfariną ar į varfariną panašių kraujo krešėjimą mažinančių vaistų arba naujųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų, pvz., apiksabaną, dabigatraną ar rivaroksabaną);
- jeigu vartojate vaistų, kurie vadinami kortikosteroidais (pvz., prednizoną);
- jeigu vartojate vaistų depresijai gydyti, kurie priklauso selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių grupei (pvz., sertraliną).

Dynastat gali padidinti kraujospūdį arba pasunkinti jau esamą kraujospūdžio padidėjimą ir dėl to gali dažniau pasireikšti su širdies būkle susijęs šalutinis poveikis. Gydytojas gali pageidauti gydymo Dynastat metu stebėti kraujospūdį.

Vartojant Dynastat, gali atsirasti gyvybei pavojingų odos bėrimų, todėl vos tik pasireiškus odos bėrimui, pūslėms ir odos lupimuisi, gleivinės pažeidimams ar bet kokiems kitiems padidėjusio jautrumo požymiams gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti. Jeigu atsirado bėrimas, kitų odos ar gleivinės (pvz., skruostų ar lūpų vidinės pusės) požymių ir simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite jam, kad vartojate šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Dynastat vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Dynastat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Vaistai kartais gali sąveikauti. Gydytojas gali sumažinti Dynastat ar kito vaisto dozę arba vieną vaistą pakeisti kitu. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) arba kitų vaistų nuo uždegimo;
- flukonazolą (gydomos grybelių sukeltos užkrečiamosios ligos);
- AKF inhibitorių, angiotenzino II inhibitorių, beta blokatorių ir diuretikų (gydomi kraujospūdžio padidėjimas ir širdies sutrikimai);
- ciklosporiną arba takrolimuzą (vartojami po organų persodinimo);
- varfariną arba kitų į varfariną panašių kraujo krešėjimą mažinančių preparatų, įskaitant naujesnius vaistus, tokius kaip apiksabanas, dabigatranas ir rivaroksabanas;
- litį (gydoma depresija);
- rifampiciną (gydomos bakterijų sukeltos užkrečiamosios ligos);
- vaistų nuo aritmijos (gydomas nereguliarus širdies plakimas);
- fenitoiną arba karbamazepiną (gydoma epilepsija);
- metotreksatą (gydoma reumatoidinis artritas ir vėžys);
- diazepamą (vartojamas kaip raminamasis vaistas (sedacijai) ir gydant nerimą);
- omeprazolą (gydomos opos).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Dynastat draudžiama vartoti paskutiniųjų 3 nėštumo mėnesių laikotarpiu, nes vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui ir sukelti problemų gimdymo metu. Vaistas gali sukelti inkstų ir širdies sutrikimų negimusiam kūdikiui. Vaistas gali neigiamai paveikti Jūsų ir Jūsų kūdikio polinkį kraujuoti, jo vartojant gimdymas gali prasidėti vėliau ir tęstis ilgiau, nei tikimasi. Dynastat negalima vartoti pirmuosius 6 nėštumo mėnesius, išskyrus neišvengiamai būtinus atvejus ir jeigu taip pataria gydytojas. Jeigu šiuo laikotarpiu arba bandant pastoti Jus reikia gydyti, būtina vartoti mažiausią dozę ir kuo trumpiau. 20-ąją nėštumo savaitę ir vėliau vartojant vaisto ilgiau kaip kelias dienas, gali sutrikti negimusio kūdikio inkstų veikla, todėl gali sumažėti amniono skysčio, supančio kūdikį gimdoje, kiekis (tai vadinama oligohidramnionu) arba gali susiaurėti tam tikra kraujagyslė kūdikio širdyje (vadinama arteriniu lataku). Jeigu reikia gydymą tęsti ilgiau kaip kelias dienas, gydytojas gali patarti atlikti papildomą stebėjimą.
- **Jeigu žindote kūdikį**, Dynastat vartoti negalima, nes mažas Dynastat kiekis pateks į Jūsų pieną.
- Vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Dynastat, gali būti sunkiau pastoti. Jeigu planuojate pastoti ar patiriate sunkumų bandydama pastoti, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei suleidus vaisto pradėjo svaigti galva arba jaučiate nuovargį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima tol, kol vėl pradėsite jaustis geriau.

Dynastat sudėtyje yra natrio

Šio vaisto viename mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dynastat

Dynastat leidžia gydytojas arba slaugytojas. Prieš injekciją milteliai ištirpinami, gautas tirpalas suleidžiamas į veną arba į raumenis. Vaistą galima suleisti greitai tiesiai į veną arba į esamą intraveninę sistemą (į veną įdurtas plonas vamzdelis), arba galima lėtai suleisti giliai į raumenį. Dynastat reikia vartoti trumpą laiką ir tik skausmui malšinti.

Įprasta pradinė dozė – 40 mg.
Kitą dozę (20 mg arba 40 mg) galima vartoti praėjus 6-12 val. po pirmosios suleidimo.

Suleisti daugiau nei 80 mg per 24 val. negalima.

Kai kuriems žmonėms gali tekti vartoti mažesnes vaisto dozes

- Žmonės, kurių kepenų funkcija sutrikusi
- Žmonės, kurie serga sunkia inkstų liga
- Vyresni nei 65 metų pacientai, kurie sveria mažiau kaip 50 kg
- Žmonės, kurie vartoja flukonazolą

Jeigu Dynastat vartojate kartu su stipriais skausmą malšinančiais vaistais (vadinamaisiais opioidiniais analgetikais), pavyzdžiui, morfinu, reikia vartoti anksčiau nurodytą Dynastat dozę.

Pavartojus per daug Dynastat, gali pasireikšti šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta vartojant rekomenduojamas dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite Dynastat vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu atsirado išbėrimas ar kurios nors kūno vietos opų (pvz., odos, burnos, akių, veido, lūpų ar liežuvio) arba pasireiškė kokių nors kitų alerginės reakcijos požymių, pavyzdžiui, odos išbėrimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, dėl kurio gali pasireikšti švokštimas, pasunkėti kvėpavimas arba rijimas (gali būti mirtinas). Tokie sutrikimai yra **reti**;
- jeigu atsirado patinimai, odos pūslyčių arba lupasi oda. Nežinoma kaip dažnai tokie sutrikimai pasireiškia;
- odos reakcijos gali prasidėti bet kuriuo metu, bet daugeliu atvejų jos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Valdekoksibas (su parekoksibu susijusi medžiaga) tokių reiškinių sukelia dažniau, palyginti su kitais COX-2 inhibitoriais;
- jeigu atsirado gelta (pagelto oda ar akių baltymas);
- jeigu atsirado kraujavimo iš skrandžio ir žarnų požymių, pavyzdžiui, tuštinatės juodomis ar kraujingomis išmatomis arba vemiate krauju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas (blogavimas).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujospūdžio pokyčiai (padidėjimas ar sumažėjimas).
- Galimas nugaros skausmas.
- Gali patinti kulkšnys, kojos ir pėdos (skysčių susikaupimas).
- Galite justi nutirpimą (oda gali tapti nejautria skausmui ar lytėjimui).
- Gali pasireikšti vėmimas, skrandžio skausmas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas ar dujų kaupimasis virškinimo trakte.
- Gali būti nenormalūs inkstų funkcijos tyrimų rodmenys.
- Galimas susijaudinimas arba negalėjimas užmigti.
- Galvos svaigimas.
- Mažakraujystės (raudonųjų kraujo ląstelių pokyčiai po chirurginės operacijos, dėl kurių gali pasireikšti nuovargis ar dusulys) rizika.
- Gali pradėti skaudėti gerklę ar pasireikšti kvėpavimo pasunkėjimas (dusulys).
- Gali pasireikšti odos niežėjimas.

- Gali sumažėti šlapimo kiekis.
- Sausasis žandikaulio alveolitas (alveolės uždegimas arba skausmas po danties ištraukimo).
- Prakaitavimo sustiprėjimas.
- Kraujo tyrimai gali rodyti mažą kalio koncentraciją.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Širdies priepuolis.
- Yra smegenų kraujagyslių ligos (pvz., insulto, praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio [trumpalaikio smegenų kraujotakos sumažėjimo] ar mini insulto) ar krūtinės anginos arba širdies ar smegenų kraujagyslių užsikimšimo rizika.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Kraujospūdžio padidėjimo pasunkėjimas.
- Virškinimo trakto opos, lėtinis skrandžio rūgšties refliuksas.
- Gali rečiau plakti širdis.
- Kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus.
- Gali būti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys.
- Gali lengviau atsirasti mėlynių dėl mažo kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio kraujyje.
- Odos spalvos pokytis arba kraujosruvos.
- Odos gijimo po chirurginės operacijos komplikacijos.
- Kraujo tyrimai gali rodyti didelę cukraus koncentraciją.
- Skausmas injekcijos vietoje arba reakcija injekcijos vietoje.
- Išbėrimas arba iškilusis niežtintysis odos išbėrimas (dilgėlinė).
- Anoreksija (apetito nebuvimas).
- Sąnarių skausmas.
- Kraujo fermentų, kurie rodo širdies, smegenų ar raumenų audinio sužalojimą ar stresą, koncentracijos padidėjimas kraujo tyrimuose.
- Burnos džiūvimas.
- Raumenų silpnumas.
- Ausies skausmas.
- Neįprasti garsai pilve.

Retas poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Ūminis inkstų nepakankamumas.
- Kepenų uždegimas (hepatitas).
- Stemplės uždegimas (ezofagitas).
- Kasos uždegimas (gali sukelti skrandžio skausmą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas dėl labai mažo kraujospūdžio.
- Širdies nepakankamumas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas.
- Dažnas ar nereguliarus širdies plakimas.
- Dusulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dynastat

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

Rekomenduojama vartoti Dynastat iš karto, kai tik milteliai sumaišomi su tirpikliu, nors tirpalą galima ir palaikyti, jeigu tiksliai laikomasi nurodymų, esančių šio pakuotės lapelio pabaigoje. Injekcinis tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis. Jei injekciniame tirpale **yra dalelių** arba pakitusi miltelių ar tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dynastat sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra parekoksibas (parekoksibo natrio druskos pavidalu). Viename flakone yra 40 mg parekoksibo (42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Paruošus su 2 ml tirpiklio, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml parekoksibo. Dynastat paruošus su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalo, flakone yra maždaug 0,44 mEq natrio.

- Pagalbinės medžiagos:

  Dinatrio vandenilio fosfatas
  Fosfato rūgštis ir (arba) natrio hidroksidas (pH koreguoti)

Dynastat išvaizda ir kiekis pakuotėje
Tiekiami balti arba balkšvi Dynastat milteliai.
Milteliai tiekiami bespalvio stiklo flakonuose (5 ml) su kamščiu, hermetiškai uždaryti purpuriniu nuplėšiamu dangteliu ir išorine aliumininio plomba.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.
Gamintojas: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

I šsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Dozavimas. Rekomenduojama dozė yra 40 mg leisti į veną (i.v.) arba į raumenis (i.m.); prireikus galima dar suleisti 20 mg ar 40 mg kas 6-12 valandų, bet ne daugiau kaip 80 mg per dieną. Į veną galima suleisti iš karto arba į esamą intraveninę sistemą. Injekcija į raumenis turi būti atliekama lėtai ir giliai į raumenį.

Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris paras patirties yra mažai.

Vartojant specifinių ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorių, didėjant dozei ar ilgėjant ekspozicijai, gali padidėti kardiovaskulinė rizika, taigi reikia vartoti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato paros dozę trumpiausią laiką, būtiną simptomų kontrolei.

Vartojant parekoksibą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pranešta apie sunkios hipotenzijos netrukus po parekoksibo pavartojimo atvejus. Kai kuriais atvejais nebuvo kitų anafilaksijos simptomų. Gydytojas turėtų būti pasiruošęs gydyti sunkią hipotenziją.

Vartojimas injekcijomis į raumenis (i.m.) arba į veną (i.v.). Į raumenis reikia injekuoti lėtai, giliai, o į veną galima suleisti iš karto arba į esančią i.v. sistemą.

Vartojimo būdai, kitokie nei vartojimas į veną arba į raumenis
Kiti vartojimo būdai, išskyrus vartojimą į veną arba į raumenis (pvz., į sąnarius, intratekaliai), nebuvo tirti, todėl tokiais būdais vartoti negalima.

Tirpikliai ruošimui
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir galima ruošti tik su:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu arba infuziniu tirpalu;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuziniu tirpalu; arba
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu arba infuziniu tirpalu.

Miltelių **negalima** ruošti su išvardytais tirpalais

- Miltelius ruošiant su injekciniu Ringerio laktato tirpalu arba injekciniu Ringerio laktato tirpalu su 50 mg/ml (5%) gliukozės, susidaro parekoksibo nuosėdų, todėl ruošiant tirpalą **rekomenduojama nenaudoti** tokių tirpiklių.
- Rekomenduojama nevartoti ruošimui sterilaus injekcinio vandens, nes gautas tirpalas bus **ne** izotoninis.

Ruošimas
Liofilizuoti parekoksibo (parekoksibo natrio druskos) milteliai ruošiami aseptinėmis sąlygomis.
40 mg flakonai: Nuplėškite purpurinį gaubtelį, kad pasirodytų 40 mg parekoksibo flakono guminio kamščio vidurys. Steriliu švirkštu su adata įsiurbkite 2 ml tinkamo tirpiklio, adata pradurkite guminio kamščio vidurį ir suleiskite tirpiklį į 40 mg flakoną.

Visiškai ištirpinkite miltelius, švelniai sukiodami flakoną, ir prieš vartojimą apžiūrėkite flakono turinį.

Draudžiama vartoti paruoštą tirpalą, jeigu yra pakitusi jo spalva, tirpalas susidrumstęs arba jame yra dalelių.

Visą flakono turinį reikia sutraukti į švirkštą vienam vartojimui. **Jeigu reikalinga mažesnė dozė nei 40 mg, vaistinio preparato likutis turi būti sunaikintas.**

Tirpikliai, kuriuos galima derinti intraveninėje sistemoje
Dynastat tirpinant kartu su kitais vaistiniais preparatais gali susidaryti nuosėdų, taigi ruošiant ar leidžiant Dynastat maišyti jį su kokiais nors kitais vaistiniais preparatais draudžiama. Ligoniams, kuriems per tą pačią i.v. sistemą leidžiama kitų vaistinių preparatų, prieš Dynastat injekciją ir po jos i.v. sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu.
Su tinkamu tirpikliu **paruoštą** Dynastat galima leisti į i.v. sistemą, kuria infuzuojama tik vieno iš šių tirpalų:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinio tirpalo;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- injekcinio Ringerio laktato tirpalo.

Nerekomenduojama leisti paruošto vaistinio preparato į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama Ringerio laktato tirpalo su 50 mg/ml (5%) gliukozės arba kitų intraveninių tirpalų, nepaminėtų šiame skyriuje, nes gali susidaryti nuosėdos.

Šis tirpalas skirtas vartoti tik vieną kartą ir jo negalima šaldyti ar užšaldyti.
Nustatyta, kad 25°C temperatūroje laikomo paruošto tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka nepakitusios iki 24 val. Taigi 24 val turėtų būti laikomos ilgiausiu paruošto tirpalo tinkamumo laiku. Vis dėlto dėl mikrobiologinės infekcijos rizikos, susijusios su injekciniais preparatais, paruoštą tirpalą reikėtų suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejus, kai tirpalas ruošiamas patvirtintomis kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis. Išskyrus atvejus, kai laikomasi šių reikalavimų, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai negalima laikyti ilgiau kaip 12 val. 25°C temperatūroje.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dynastat 40 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
parekoksibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dynastat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dynastat
3. Kaip vartoti Dynastat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dynastat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dynastat ir kam jis vartojamas

Dynastat sudėtyje yra veikliosios medžiagos parekoksibo.

Dynastat vartojamas trumpalaikiam skausmo malšinimui po operacijų suaugusiesiems. Dynastat priklauso vaistų, vadinamų COX-2 inhibitoriais (taip sutrumpintai vadinami *ciklooksigenazės-2 inhibitoriai*), grupei. Skausmą ir tinimą kartais sukelia organizme susidarančios medžiagos, vadinamos *prostaglandinais*. Dynastat mažina jų kiekį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dynastat

Dynastat vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija parekoksibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kokie nors vaistai sukėlė sunkią alerginę reakciją (ypač sunkią odos reakciją);
- jeigu buvo alerginių reakcijų vartojant preparatus, vadinamus sulfonamidais (pvz., kai kurie antibiotikai, kuriais gydomos užkrečiamosios ligos);
- jeigu šiuo metu yra skrandžio ar žarnų opa arba kraujuojate iš skrandžio ar žarnų;
- jeigu buvo alerginių reakcijų vartojant acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) ar kitų NVNU (pvz., ibuprofeną) arba COX-2 inhibitorių. Šios reakcijos gali pasireikšti švokštimu (bronchų spazmas), sunkiu nosies užsikimšimu, odos niežėjimu, veido, lūpų ar liežuvio išbėrimu arba patinimu, kitokiomis alerginėmis reakcijomis ar nosies polipų atsiradimu, pavartojus šių preparatų;
- jeigu yra daugiau kaip 6 nėštumo mėnesiai;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate uždegimine žarnų liga (opiniu kolitu ar *Crohn* liga);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu;
- jeigu numatyta atlikti širdies ar arterijų operaciją (įskaitant bet kurias vainikinių arterijų procedūras);
- jeigu sergate širdies liga ir (ar) smegenų kraujotakos liga (pvz., buvo širdies priepuolis, insultas, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), užako širdies ar smegenų kraujagyslės, atlikta kraujotakos atstatymo ir vainikinių kraujagyslių šuntavimo (nuosrūvos) operacija);
- jeigu buvo kraujotakos sutrikimų (periferinių arterijų liga).

Jeigu tinka bent vienas iš šių teiginių, leisti šio vaisto negalima. **Nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu šiuo metu yra skrandžio ar žarnos opa arba kraujuojate iš virškinimo trakto, **Dynastat vartoti negalima**.

Jei sergate sunkia kepenų liga, **Dynastat vartoti negalima.**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Dynastat:

- jeigu anksčiau sirgote opalige, kraujavote iš virškinimo trakto arba pasireiškė virškinimo trakto prakiurimas;
- jeigu anksčiau koks nors vaistas Jums yra sukėlęs odos reakciją (pvz., bėrimą, dilgėlinę, gumbelius, pūsles, raudonus dryžius);
- jeigu vartojate acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) arba kitų NVNU (pvz., ibuprofeną);
- jeigu rūkote arba vartojate alkoholį;
- jeigu sergate diabetu;
- jeigu pasireiškia krūtinės angina, formuojasi kraujo krešuliai, yra didelis kraujospūdis arba padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje;
- jeigu taikomas antitrombocitinis gydymas;
- jeigu kaupiasi skysčiai (yra *edemų*);
- jeigu sergate kepenų ar inkstų liga;
- jeigu netekote skysčių (taip gali atsitikti viduriuojant ar vemiant arba nepakankamai geriant skysčių);
- jeigu sergate užkrečiamąja liga, nes vaistas gali maskuoti karščiavimą (karščiavimas yra užkrečiamosios ligos požymis);
- jeigu vartojate kraujo krešėjimą mažinančių vaistų (pvz., varfariną ar į varfariną panašių kraujo krešėjimą mažinančių vaistų arba naujųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų, pvz., apiksabaną, dabigatraną ar rivaroksabaną);
- jeigu vartojate vaistų, kurie vadinami kortikosteroidais (pvz., prednizoną);
- jeigu vartojate vaistų depresijai gydyti, kurie priklauso selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių grupei (pvz., sertraliną).

Dynastat gali padidinti kraujospūdį arba pasunkinti jau esamą kraujospūdžio padidėjimą ir dėl to gali dažniau pasireikšti su širdies būkle susijęs šalutinis poveikis. Gydytojas gali pageidauti gydymo Dynastat metu stebėti kraujospūdį.

Vartojant Dynastat, gali atsirasti gyvybei pavojingų odos bėrimų, todėl vos tik pasireiškus odos bėrimui, pūslėms ir odos lupimuisi, gleivinės pažeidimams ar bet kokiems kitiems padidėjusio jautrumo požymiams gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti. Jeigu atsirado bėrimas, kitų odos ar gleivinės (pvz., skruostų ar lūpų vidinės pusės) požymių ir simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir pasakykite jam, kad vartojate šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Dynastat vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Dynastat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Vaistai kartais gali sąveikauti. Gydytojas gali sumažinti Dynastat ar kito vaisto dozę arba vieną vaistą pakeisti kitu. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) arba kitų vaistų nuo uždegimo;

- flukonazolą (gydomos grybelių sukeltos užkrečiamosios ligos);
- AKF inhibitorių, angiotenzino II inhibitorių, beta blokatorių ir diuretikų (gydomi kraujospūdžio padidėjimas ir širdies sutrikimai);
- ciklosporiną arba takrolimuzą (vartojami po organų persodinimo);
- varfariną arba kitų į varfariną panašių kraujo krešėjimą mažinančių preparatų, įskaitant naujesnius vaistus, tokius kaip apiksabanas, dabigatranas ir rivaroksabanas;
- litį (gydoma depresija);
- rifampiciną (gydomos bakterijų sukeltos užkrečiamosios ligos);
- vaistų nuo aritmijos (gydomas nereguliarus širdies plakimas);
- fenitoiną arba karbamazepiną (gydoma epilepsija);
- metotreksatą (gydoma reumatoidinis artritas ir vėžys);
- diazepamą (vartojamas kaip raminamasis vaistas (sedacijai) ir gydant nerimą);
- omeprazolą (gydomos opos).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
- Dynastat draudžiama vartoti paskutiniųjų 3 nėštumo mėnesių laikotarpiu, nes vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui ir sukelti problemų gimdymo metu. Vaistas gali sukelti inkstų ir širdies sutrikimų negimusiam kūdikiui. Vaistas gali neigiamai paveikti Jūsų ir Jūsų kūdikio polinkį kraujuoti, jo vartojant gimdymas gali prasidėti vėliau ir tęstis ilgiau, nei tikimasi. Dynastat negalima vartoti pirmuosius 6 nėštumo mėnesius, išskyrus neišvengiamai būtinus atvejus ir jeigu taip pataria gydytojas. Jeigu šiuo laikotarpiu arba bandant pastoti Jus reikia gydyti, būtina vartoti mažiausią dozę ir kuo trumpiau. 20-ąją nėštumo savaitę ir vėliau vartojant vaisto ilgiau kaip kelias dienas, gali sutrikti negimusio kūdikio inkstų veikla, todėl gali sumažėti amniono skysčio, supančio kūdikį gimdoje, kiekis (tai vadinama oligohidramnionu) arba gali susiaurėti tam tikra kraujagyslė kūdikio širdyje (vadinama arteriniu lataku). Jeigu reikia gydymą tęsti ilgiau kaip kelias dienas, gydytojas gali patarti atlikti papildomą stebėjimą.
- **Jeigu žindote kūdikį**, Dynastat vartoti negalima, nes mažas Dynastat kiekis pateks į Jūsų pieną.
- Vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Dynastat, gali būti sunkiau pastoti. Jeigu planuojate pastoti ar patiriate sunkumų bandydama pastoti, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jei suleidus vaisto pradėjo svaigti galva arba jaučiate nuovargį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima tol, kol vėl pradėsite jaustis geriau.

Dynastat sudėtyje yra natrio
Šio vaisto viename mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dynastat

Dynastat leidžia gydytojas arba slaugytojas. Prieš injekciją milteliai ištirpinami, gautas tirpalas suleidžiamas į veną arba į raumenis. Vaistą galima suleisti greitai tiesiai į veną arba į esamą intraveninę sistemą (į veną įdurtas plonas vamzdelis), arba galima lėtai suleisti giliai į raumenį. Dynastat reikia vartoti trumpą laiką ir tik skausmui malšinti.

Įprasta pradinė dozė – 40 mg.
Kitą dozę (20 mg arba 40 mg) galima vartoti praėjus 6-12 val. po pirmosios suleidimo.

Suleisti daugiau nei 80 mg per 24 val. negalima.

Kai kuriems žmonėms gali tekti vartoti mažesnes vaisto dozes

- Žmonės, kurių kepenų funkcija sutrikusi
- Žmonės, kurie serga sunkia inkstų liga
- Vyresni nei 65 metų pacientai, kurie sveria mažiau kaip 50 kg
- Žmonės, kurie vartoja flukonazolą

Jeigu Dynastat vartojate kartu su stipriais skausmą malšinančiais vaistais (vadinamaisiais opioidiniais analgetikais), pavyzdžiui, morfinu, reikia vartoti anksčiau nurodytą Dynastat dozę.

Pavartojus per daug Dynastat, gali pasireikšti šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta vartojant rekomenduojamas dozes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite Dynastat vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- jeigu atsirado išbėrimas ar kurios nors kūno vietos opų (pvz., odos, burnos, akių, veido, lūpų ar liežuvio) arba pasireiškė kokių nors kitų alerginės reakcijos požymių, pavyzdžiui, odos išbėrimas, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, dėl kurio gali pasireikšti švokštimas, pasunkėti kvėpavimas arba rijimas (gali būti mirtinas). Tokie sutrikimai yra **reti**;
- jeigu atsirado patinimai, odos pūslyčių arba lupasi oda. Nežinoma kaip dažnai tokie sutrikimai pasireiškia;
- odos reakcijos gali prasidėti bet kuriuo metu, bet daugeliu atvejų jos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Valdekoksibas (su parekoksibu susijusi medžiaga) tokių reiškinių sukelia dažniau, palyginti su kitais COX-2 inhibitoriais;
- jeigu atsirado gelta (pagelto oda ar akių baltymas);
- jeigu atsirado kraujavimo iš skrandžio ir žarnų požymių, pavyzdžiui, tuštinatės juodomis ar kraujingomis išmatomis arba vemiate krauju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- Pykinimas (blogavimas).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujospūdžio pokyčiai (padidėjimas ar sumažėjimas).
- Galimas nugaros skausmas.
- Gali patinti kulkšnys, kojos ir pėdos (skysčių susikaupimas).
- Galite justi nutirpimą (oda gali tapti nejautria skausmui ar lytėjimui).
- Gali pasireikšti vėmimas, skrandžio skausmas, nevirškinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas ar dujų kaupimasis virškinimo trakte.
- Gali būti nenormalūs inkstų funkcijos tyrimų rodmenys.
- Galimas susijaudinimas arba negalėjimas užmigti.
- Galvos svaigimas.
- Mažakraujystės (raudonųjų kraujo ląstelių pokyčiai po chirurginės operacijos, dėl kurių gali pasireikšti nuovargis ar dusulys) rizika.
- Gali pradėti skaudėti gerklę ar pasireikšti kvėpavimo pasunkėjimas (dusulys).
- Gali pasireikšti odos niežėjimas.
- Gali sumažėti šlapimo kiekis.
- Sausasis žandikaulio alveolitas (alveolės uždegimas arba skausmas po danties ištraukimo).
- Prakaitavimo sustiprėjimas.

- Kraujo tyrimai gali rodyti mažą kalio koncentraciją.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- Širdies priepuolis.
- Yra smegenų kraujagyslių ligos (pvz., insulto, praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio [trumpalaikio smegenų kraujotakos sumažėjimo] ar mini insulto) ar krūtinės anginos arba širdies ar smegenų kraujagyslių užsikimšimo rizika.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Kraujospūdžio padidėjimo pasunkėjimas.
- Virškinimo trakto opos, lėtinis skrandžio rūgšties refliuksas.
- Gali rečiau plakti širdis.
- Kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus.
- Gali būti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys.
- Gali lengviau atsirasti mėlynių dėl mažo kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio kraujyje.
- Odos spalvos pokytis arba kraujosruvos.
- Odos gijimo po chirurginės operacijos komplikacijos.
- Kraujo tyrimai gali rodyti didelę cukraus koncentraciją.
- Skausmas injekcijos vietoje arba reakcija injekcijos vietoje.
- Išbėrimas arba iškilusis niežtintysis odos išbėrimas (dilgėlinė).
- Anoreksija (apetito nebuvimas).
- Sąnarių skausmas.
- Kraujo fermentų, kurie rodo širdies, smegenų ar raumenų audinio sužalojimą ar stresą, koncentracijos padidėjimas kraujo tyrimuose.
- Burnos džiūvimas.
- Raumenų silpnumas.
- Ausies skausmas.
- Neįprasti garsai pilve.

Retas poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)
- Ūminis inkstų nepakankamumas.
- Kepenų uždegimas (hepatitas).
- Stemplės uždegimas (ezofagitas).
- Kasos uždegimas (gali sukelti skrandžio skausmą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- Ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas dėl labai mažo kraujospūdžio.
- Širdies nepakankamumas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas.
- Dažnas ar nereguliarus širdies plakimas.
- Dusulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dynastat

Š į vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui prieš paruošimą jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

Rekomenduojama vartoti Dynastat iš karto, kai tik milteliai sumaišomi su tirpikliu, nors tirpalą galima ir palaikyti, jeigu tiksliai laikomasi nurodymų, esančių šio pakuotės lapelio pabaigoje. Injekcinis tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis. Jei injekciniame tirpale **yra dalelių** arba pakitusi miltelių ar tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dynastat sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra parekoksibas (parekoksibo natrio druskos pavidalu). Viename flakone yra 40 mg parekoksibo (42,36 mg parekoksibo natrio druskos). Paruošus su 2 ml tirpiklio, paruoštame tirpale yra 20 mg/ml parekoksibo. Dynastat paruošus su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalo, flakone yra maždaug 0,44 mEq natrio.

- Pagalbinės medžiagos:
  Milteliai
  Dinatrio vandenilio fosfatas
  Fosfato rūgštis ir (arba) natrio hidroksidas (pH koreguoti)

  Tirpiklis
  Natrio chloridas
  Vandenilio chlorido rūgštis arba natrio hidroksidas (pH koreguoti)
  Injekcinis vanduo

Dynastat išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami balti arba balkšvi Dynastat milteliai.
Milteliai tiekiami bespalvio stiklo flakonuose (5 ml) su kamščiu, hermetiškai uždaryti purpuriniu nuplėšiamu dangteliu ir išorine aliumininio plomba. Tiekiamos bespalvio stiklo tirpiklio ampulės (2 ml).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.
Gamintojas: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

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

Κύπρος
PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}.>.

I šsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Dozavimas. Rekomenduojama dozė yra 40 mg leisti į veną (i.v.) arba į raumenis (i.m.); prireikus galima dar suleisti 20 mg ar 40 mg kas 6-12 valandų, bet ne daugiau kaip 80 mg per dieną. Į veną galima suleisti iš karto arba į esamą intraveninę sistemą. Injekcija į raumenis turi būti atliekama lėtai ir giliai į raumenį.

Klinikinės Dynastat vartojimo ilgiau kaip tris paras patirties yra mažai.

Vartojant specifinių ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorių, didėjant dozei ar ilgėjant ekspozicijai, gali padidėti kardiovaskulinė rizika, taigi reikia vartoti mažiausią veiksmingą vaistinio preparato paros dozę trumpiausią laiką, būtiną simptomų kontrolei.

Vartojant parekoksibą po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo pranešta apie sunkios hipotenzijos netrukus po parekoksibo pavartojimo atvejus. Kai kuriais atvejais nebuvo kitų anafilaksijos simptomų. Gydytojas turėtų būti pasiruošęs gydyti sunkią hipotenziją.

Vartojimas injekcijomis į raumenis (i.m.) arba į veną (i.v.). Į raumenis reikia injekuoti lėtai, giliai, o į veną galima suleisti iš karto arba į esančią i.v. sistemą.

Vartojimo būdai, kitokie nei vartojimas į veną arba į raumenis
Kiti vartojimo būdai, išskyrus vartojimą į veną arba į raumenis (pvz., į sąnarius, intratekaliai), nebuvo tirti, todėl tokiais būdais vartoti negalima.

Tirpikliai ruošimui
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir galima ruošti tik su:

- natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu arba infuziniu tirpalu;
- gliukozės 50 mg/ml (5%) infuziniu tirpalu; arba
- natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45%) ir gliukozės 50 mg/ml (5%) injekciniu arba infuziniu tirpalu.

Miltelių **negalima** ruošti su išvardytais tirpalais

- Miltelius ruošiant su injekciniu Ringerio laktato tirpalu arba injekciniu Ringerio laktato tirpalu su 50 mg/ml (5%) gliukozės, susidaro parekoksibo nuosėdų, todėl ruošiant tirpalą **rekomenduojama nenaudoti** tokių tirpiklių.
- Rekomenduojama nevartoti ruošimui sterilaus injekcinio vandens, nes gautas tirpalas bus **ne** izotoninis.

Ruošimas
Liofilizuoti parekoksibo (parekoksibo natrio druskos) milteliai ruošiami aseptinėmis sąlygomis.
40 mg flakonai: Nuplėškite purpurinį gaubtelį, kad pasirodytų 40 mg parekoksibo flakono guminio kamščio vidurys. Steriliu švirkštu su adata įsiurbkite 2 ml tinkamo tirpiklio, adata pradurkite guminio kamščio vidurį ir suleiskite tirpiklį į 40 mg flakoną.

Visiškai ištirpinkite miltelius, švelniai sukiodami flakoną, ir prieš vartojimą apžiūrėkite flakono turinį.

Draudžiama vartoti paruoštą tirpalą, jeigu yra pakitusi jo spalva, tirpalas susidrumstęs arba jame yra dalelių.

Visą flakono turinį reikia sutraukti į švirkštą vienam vartojimui. **Jeigu reikalinga mažesnė dozė nei 40 mg, vaistinio preparato likutis turi būti sunaikintas.**

Tirpikliai, kuriuos galima derinti intraveninėje sistemoje
Dynastat tirpinant kartu su kitais vaistiniais preparatais gali susidaryti nuosėdų, taigi ruošiant ar leidžiant Dynastat maišyti jį su kokiais nors kitais vaistiniais preparatais draudžiama. Ligoniams, kuriems per tą pačią i.v. sistemą leidžiama kitų vaistinių preparatų, prieš Dynastat injekciją ir po jos i.v. sistemą reikia pakankamai praplauti tinkamo suderinamumo tirpalu.

Su tinkamu tirpikliu **paruoštą** Dynastat galima leisti į i.v. sistemą, kuria infuzuojama tik vieno iš šių tirpalų:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- 50 mg/ml (5%) gliukozės infuzinio tirpalo;
- 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido ir 50 mg/ml (5%) gliukozės injekcinio arba infuzinio tirpalo;
- injekcinio Ringerio laktato tirpalo.

Nerekomenduojama leisti paruošto vaistinio preparato į intraveninę sistemą, kuria infuzuojama Ringerio laktato ir 50 mg/ml (5%) gliukozės tirpalo arba kitų i. v. tirpalų, nepaminėtų šiame skyriuje, nes gali susidaryti nuosėdos.

Šis tirpalas skirtas vartoti tik vieną kartą ir jo negalima šaldyti ar užšaldyti.
Nustatyta, kad 25°C temperatūroje laikomo paruošto tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka nepakitusios iki 24 val. Taigi 24 val turėtų būti laikomos ilgiausiu paruošto tirpalo tinkamumo laiku. Vis dėlto dėl mikrobiologinės infekcijos rizikos, susijusios su injekciniais preparatais, paruoštą tirpalą reikėtų suvartoti nedelsiant, išskyrus atvejus, kai tirpalas ruošiamas patvirtintomis kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis. Išskyrus atvejus, kai laikomasi šių reikalavimų, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai negalima laikyti ilgiau kaip 12 val. 25°C temperatūroje.