

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 40 mg parekoksiba (parecoxib) (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā (parecoxib sodium)). Pēc šķīduma pagatavošanas parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Pēc pulvera izšķīdināšanas katri 2 mililitri šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā.

Pēc izšķīdināšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā, vienā flakonā Dynastat ir aptuveni 0,44 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).
Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Īslaicīgai pēcoperācijas sāpju mazināšanai pieaugušajiem.

Lēmums par selektīvo ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 40 mg intravenozi (i.v.) vai intramuskulāri (i.m.), turpmāk ievada pēc vajadzības ik pēc 6–12 stundām pa 20 mg vai 40 mg, nepārsniedzot 80 mg dienā.

Tā kā selektīvo COX-2 inhibitoru izraisītais kardiovaskulārais risks var palielināties atkarībā no devas lieluma vai lietošanas ilguma, jāizvēlas iespējami īsākais terapijas ilgums un viszemākā efektīvā dienas deva. Ir ierobežota klīniskā pieredze Dynastat lietošanā ilgāk par trīs dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar opioīdu pretsāpju līdzekļiem

Opioīdu pretsāpju līdzekļus var lietot vienlaicīgi ar parekoksibu, to dozējot, kā minēts iepriekšējā rindkopā. Izvērtējot parekoksibu klīniski, tas vienmēr tika lietots ar noteiktu laika intervālu, savukārt opioīdi tika lietoti pēc nepieciešamības.

Gados vecāki cilvēki

Parasti gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, ja gados vecāka cilvēka ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ārstēšana jāuzsāk ar pusi no parastās ieteicamās Dynastat devas un maksimālo dienas devu samazina līdz 40 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav klīniskās pieredzes par parekoksiba lietošanu pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs ≥ 10), tāpēc tas šādiem pacientiem ir kontrindicēts (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar vieglas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5–6) deva parasti nav jāpielāgo. Pacienti ar vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 7–9) Dynastat lietošana jāuzsāk ar piesardzību, sākuma devu samazinot uz pusi no parasti ieteicamās devas un maksimālā dienas deva jāsamazina līdz 40 mg.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) vai pacientiem ar tieksmi uz šķidruma aizturi organismā, jānozīmē zemākā ieteicamā parekoksiba deva (20 mg) un jāveic rūpīga pacienta nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā farmakokinētiku, pacientiem ar vieglas un vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–80 ml/min) devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Parekoksiba drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ to neiesaka lietot šādiem pacientiem.

Lietošanas veids

I.v. bolus injekciju var veikt strauji, ievadot tieši vēnā vai intravenozajā sistēmā. I.m. injekcija jāveic lēni un dziļi muskulī. Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Dynastat šķīdumu kombinējot ar citiem zāļu līdzekļiem, var novērot nogulšņu veidošanos, tāpēc Dynastat nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm, arī atšķaidīšanas vai injekcijas laikā. Tiem pacientiem, kuriem vienā i.v. sistēmā jāievada citi zāļu līdzekļi, pirms un pēc Dynastat injekcijas sistēma adekvāti jāizskalo ar šķīdumu, kam ir zināma saderība.

Pēc izšķīdināšanas atbilstošā šķīdinātājā, Dynastat drīkst injicēt **tikai** i.v. vai i.m., vai i.v. infūzijas sistēmā, izmantojot:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām/ infūzijām; vai
- Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām.

Nav ieteicams ievadīt i.v. sistēmā, kurā plūst 50 mg/ml (5%) glikoze Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kuri **nav** iepriekš minēti, jo tie var izraisīt šķīduma izgulsnēšanos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē nopietnas jebkura tipa zāļu alerģiskas reakcijas, īpaši ādas reakcijas, tādas kā Stīvensa-Džonsona sindroms, sindroms, kas ietver zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskos simptomus (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS sindroms), toksiska epidermas nekrolīze, daudzformu eritēma, kā arī pacientiem ar paaugstinātu jutību pret sulfonamīdiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Aktīva peptiska čūla vai gastrointestināla (GI) asiņošana.

Anamnēzē bronhospazma, akūts rinīts, deguna polipi, angioedēma, nātrene vai citas alerģiska tipa reakcijas pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa (NSPIL), tajā skaitā COX-2 inhibitora lietošanas.

Grūtniecības trešais trimestris un bērna barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi (seruma albumīns <25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥10).

Iekaisīga zarnu slimība.

Sastrēguma sirds mazspēja (*NYHA* II–IV).

Pēcooperācijas sāpju ārstēšana pēc koronārās artērijas šuntēšanas (KAŠ) operācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dynastat pētīts pacientiem pēc stomatoloģiskām, ortopēdiskām, ginekoloģiskām (galvenokārt histerektomijas) un koronārās artērijas šuntēšanas operācijām. Par tā lietošanu pēc cita veida ķirurģiskām operācijām, piemēram, kuņģa- zarnu trakta vai uroloģiskām operācijām, pieejami ierobežoti dati (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija (piemēram, intraartikulāra, intratekāla ievadīšana), nav pētīti, un tos nedrīkst izmantot.

Tā kā lielākas parekoksība, citu COX-2 inhibitoru un NSPIL devas biežāk mēdz izraisīt nevēlamas blakusparādības, pacienti, kuri ārstējas ar parekoksibu, pēc devas palielināšanas atkārtoti jāizmeklē, un tad, ja efekts nav novērojams, jāapsver cita veida ārstēšanas iespējas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav lielas klīniskas pieredzes par Dynastat lietošanu ilgāk par trīs dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja terapijas laikā pacientam novēro jebkuras tālāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanos, tad ir attiecīgi jārīkojas un jāapsver parekoksība lietošanas pārtraukšana.

Kardiovaskulārā sistēma

COX-2 inhibitoru ilgstoša lietošana tiek saistīta ar paaugstinātu kardiovaskulāro un trombotisko blakusparādību risku. Patiesais vienas devas risks netika definēts, tāpat kā terapijas ilgums nav saistīts ar paaugstinātu risku.

Pacientus ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) var ārstēt ar parekoksibu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja šiem pacientiem novēro specifisko klīnisko simptomu pasliktināšanos, jānozīmē atbilstoša ārstēšana un jālemj par parekoksība terapijas pārtraukšanu. Nav pētījumu par Dynastat citās revaskularizācijas procedūrās, kā tikai koronārās artērijas šuntēšanā (KAŠ). Cita veida operāciju pētījumos, ne KAŠ, iekļāva pacientus tikai ar fiziskā statusa I-III klasi pēc *American Society of Anaesthesiology* (ASA).

Acetilsalicilskābe un citi NSPIL

COX-2 selektīvos inhibitorus nevar izmantot acetilsalicilskābes vietā kardiovaskulāras trombembolijas profilaksei, jo tiem ir vājš antitrombotiskais efekts. Tāpēc antitrombotiskā terapija nav jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu). Piesardzība jāievēro, lietojot Dynastat vienlaicīgi ar varfarīnu un citiem antikoagulantiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no parekoksība un citu ne-aspirīna NSPIL vienlaicīgas lietošanas.

Dynastat var nomākt drudzi un citas iekaisuma izpausmes (skatīt 5.1. apakšpunktu). Aprakstīti atsevišķi gadījumi, kad NSPIL lietošanas laikā un neklīniskos pētījumos Dynastat lietošana pasliktinājusi mīksto audu infekcijas norisi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ jābūt uzmanīgiem un jāseko, vai ar Dynastat ārstētiem ķirurģiskiem pacientiem incīzijas vietā neparādās infekcijas pazīmes.

Kuņģa-zarnu trakts

Ar parekoksību ārstētiem pacientiem novērotas gastrointestinālā trakta (GI) augšējās daļas komplikācijas (perforācija, čūla vai asiņošana [PUA]), daži gadījumi beigušies ar letālu iznākumu. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem pastāv sevišķi augsts NSPIL izraisītu gastrointestinālo komplikāciju risks. Tie ir: gados vecāki cilvēki vai pacienti ar gastrointestinālu slimību, kā gastrointestināla čūla un GI asiņošana anamnēzē, vai pacienti, kuri vienlaicīgi lieto acetilsalicilskābi. NSPIL klase ir saistīta arī ar pieaugošām GI komplikācijām, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi ar glikokortikoidiem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, citiem antitrombocītu līdzekļiem, citiem NSPIL, vai pacientiem, kuri lieto alkoholu. Tiek veicināts gastrointestinālo blakusparādību paaugstināts risks (gastrointestināla čūla vai citas gastrointestinālas komplikācijas), ja parekoksību lieto vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (pat mazās devās).

Ādas reakcijas

Par nopietnām ādas reakcijām (dažas no tām ir letālas), ieskaitot daudzformu eritēmu, eksfoliatīvo dermatītu un Stīvensa-Džonsona sindromu, tika ziņotas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri saņēma parekoksību. Papildus pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par fatāliem toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem pacientiem, kuri lietoja valdekoksību (parekoksība aktīvais metabolīts), un nav izslēgts, ka šādas blakusparādības izraisa arī parekoksibs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažu NSPIL un selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana tiek saistīta ar paaugstinātu ģeneralizētu bullozu ar noteiktām zālēm saistītu izsitumu rašanās risku (*generalized bullous fixed drug eruption* – GBFDE). Parekoksība iedarbība var izraisīt DRESS sindromu, pamatojoties uz citām smagām ādas reakcijām, par kurām ziņots saistībā ar celekoksību un valdekoksību iedarbību. Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākas terapijas pirmajā mēnesī.

Ārstam ir jāveic atbilstoši pasākumi, lai kontrolētu jebkuru nopietnu ādas reakciju, kas saistīta ar terapiju, piemēram, papildus pacienta konsultācija. Pacientam jāiesaka nekavējoties pastāstīt savam ārstam par jebkuru negaidītu ādas reakciju.

Parādotes pirmajiem ādas izsitumiem, gļotādas bojājumiem vai jebkurām hipersensitivitātes pazīmēm, parekoksība lietošana jāpārtrauc. Ir zināms, ka nopietnas ādas reakcijas var novērot, lietojot NSPIL, ieskaitot COX-2 selektīvos inhibitorus, kā arī citas zāles. Ziņojumu biežums par nopietniem ādas bojājumu notikumiem bija lielāks valdekoksībam (aktīvais parekoksība metabolīts), salīdzinot ar citiem COX-2 selektīviem inhibitoriem. Lielāks ādas reakciju risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija pret sulfonamīdiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Arī pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi alerģija pret sulfonamīdiem, var būt nopietnu ādas reakciju risks.

Hipersensitivitāte

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika ziņots par hipersensitivitātes reakcijām (anafilaksi un angioedēmu), lietojot valdekoksību un parekoksību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm reakcijām novēroja pacientiem ar alerģiska tipa reakciju uz sulfonamīdiem anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu). Parādotes pirmajiem hipersensitivitātes simptomiem, parekoksība lietošana jāpārtrauc.

Parekoksība pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagiem hipotensijas gadījumiem īsi pēc parekoksība ievadīšanas. Dažos gadījumos citi anafilakses simptomi netika novēroti. Ārstam jābūt sagatavotam smagas hipotensijas ārstēšanai.

Šķidruma aizture, tūska, nieru darbība

Tāpat kā ar citiem medicīniskiem produktiem, kas zināmi kā prostaglandīnu sintēzes inhibitori, dažiem pacientiem, lietojot parekoksību, novērota šķidruma aizture un tūska. Tādēļ parekoksibs ar piesardzību jālieto pacientiem ar traucētu sirds funkciju, iepriekš esošu tūsku vai citiem stāvokļiem, ko var veicināt vai pasliktināt šķidruma aizture, ieskaitot tos, kuriem tiek lietota diurētisko līdzekļu terapija, vai citādi radīt hipovolēmijas risku. Ja ir klīniski pierādījumi par šo stāvokļu pasliktināšanos šādiem pacientiem, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ieskaitot parekoksība atcelšanu.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika ziņots par akūtu nieru mazspēju pacientiem, kuri saņēma parekoksību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā prostaglandīnu sintēzes nomākšana var izraisīt nieru

darbības pavājināšanos un šķidruma aizturi, Dynastat jāievada piesardzīgi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai hipertensiju, kā arī pacientiem ar traucētu sirds vai aknu darbību, kā arī citiem stāvokļiem, kas izraisa noslieci uz šķidruma aizturi organismā.

Jābūt piesardzīgiem, sākot ārstēt dehidratētus pacientus ar Dynastat. Šādos gadījumos ieteicams pacientus vispirms rehidratēt, un tikai tad uzsākt Dynastat lietošanu.

Hipertensija

Tāpat kā visi NSPIL, parekoksibs var izraisīt jaunas hipertensijas sākumu vai pasliktināt jau esošu hipertensiju, kas var veicināt paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu biežumu. Parekoksibs ar piesardzību jālieto pacientiem ar hipertensiju. Uzsākot terapiju ar parekoksibu un visā ārstēšanas kursa laikā jāveic rūpīga asinsspiediena kontrole. Ja asinsspiediens paaugstinās ievērojami, jāapsver alternatīva ārstēšanas metode.

Aknu darbības traucējumi

Dynastat lietojams piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 7–9) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar perorāliem antikoagulantiem

NSPIL lietošana vienlaicīgi ar perorāliem antikoagulantiem palielina asiņošanas risku. Perorālie antikoagulanti ietver varfarīnu/kumarīna tipa un jaunākās paaudzes perorālos antikoagulantus (piemēram, apiksabānu, dabigatrānu un rivaroksabānu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrija daudzums

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pacientiem, kuri līdztekus lieto varfarīnu vai citus antikoagulantus, jākontrolē antikoagulējošās terapijas efekts, it īpaši uzsākot ārstēšanu ar Dynastat, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hemorāģisku komplikāciju risks. Šī iemesla dēļ pacientiem, kuri lieto perorālos antikoagulantus, bieži jāpārbauda protrombīna laiks INR, sevišķi pirmās pāris dienas pēc parekoksiba terapijas uzsākšanas vai parekoksiba devas maiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dynastat neietekmē acetilsalicilskābes inhibējošo ietekmi uz trombocītu agregāciju un nemaina asiņošanas laiku. Klīnisko pētījumu dati liecina, ka Dynastat var lietot līdztekus mazām acetilsalicilskābes devām (≤ 325 mg). Pēc pētījumu datiem, tāpat kā citu NSPIL lietošanas gadījumos, tad, ja parekoksibu lieto kombinācijā ar mazām acetilsalicilskābes devām, gastrointestinālas čūlas un citu gastrointestinālo komplikāciju risks ir lielāks nekā tad, ja parekoksibu lieto vienu pašu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parekoksiba un heparīna vienlaicīga lietošana neietekmēja heparīna farmakodinamiku (aktivētā parciālā tromboplastīna laiku) salīdzinājumā ar heparīna monoterapiju.

NSPIL, tajā skaitā skaitā COX-2 inhibitoru, izraisītā prostaglandīnu sintēzes nomākšana var vājināt angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, angiotenzīna II antagonistu, bēta blokatoru un diurētisko līdzekļu iedarbību. Šī mijiedarbība ir jāņem vērā pacientiem, kuri lieto parekoksibu vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, angiotenzīna II antagonistiem, bēta blokatoriem un diurētiskiem līdzekļiem.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar šķidruma deficītu (ieskaitot pacientus, kuri lieto diurētiskos līdzekļus) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem NSPIL, ieskaitot COX-2 inhibitoru, vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem var izraisīt tālāku nieru darbības pavājināšanos, līdz pat iespējamai akūtai nieru mazspējai. Šī iedarbība parasti ir atgriezeniska.

Tādēļ šo zāļu vienlaicīga lietošana jāveic ar piesardzību. Pacienti ir jāsaņem pietiekami liels šķidruma daudzums, un nepieciešamība uzraudzīt nieru darbību ir jāizvērtē vienlaicīgās ārstēšanas sākumā un vēlāk ar regulāriem laika intervāliem.

Pastāv norādījumi, ka NSPIL lietošana līdztekus ciklosporīnam vai takrolimam pastiprina ciklosporīna vai takrolima nefrotoksicitāti, jo NSPIL ietekmē nieru prostaglandīnus. Ja parekoksibu lieto kombinācijā ar kādu no šiem līdzekļiem, jāuzrauga nieru darbība.

Dynastat var ievadīt kopā ar opioīdu pretsāpju līdzekļiem. Klīniskajos pētījumos novērots, ka ikdienas nepieciešamība pēc opioīdiem, tos lietojot pēc vajadzības, būtiski samazinājās, ja vienlaicīgi lieto parekoksibu.

Citu zāļu ietekme uz parekoksibu (vai tā aktīvā metabolīta valdekoksiba) farmakokinētiku
Parekoksibs tiek strauji hidrolizēts līdz tā aktīvajam metabolītam valdekoksibam. Pētījumos konstatēts, ka cilvēkam valdekoksiba metabolisms galvenokārt norit ar CYP3A4 un 2C9 izoenzīmu starpniecību.

Lietojo kopā ar flukonazolu (CYP2C9 inhibitors), valdekoksiba ekspozīcija plazmā (AUC un C_{max}) palielinājās (attiecīgi par 62% un 19%), norādot, ka pacientiem, kuri saņem flukonazola terapiju, parekoksiba deva ir jāsamazina.

Lietojo kopā ar ketokonazolu (CYP3A4 inhibitors), valdekoksiba ekspozīcija plazmā (AUC un C_{max}) pieauga (attiecīgi par 38% un 24%), tomēr pacientiem, kuri saņem ketokonazolu, devas pielāgošana parasti nav nepieciešama.

Enzīmu indukcijas ietekme nav pētīta. Valdekoksiba metabolisms var paātrināties, ja to lieto vienlaicīgi ar tādiem enzīmu induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns vai deksametazons.

Parekoksiba (vai tā aktīvā metabolīta valdekoksiba) ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku
Ārstēšanās ar valdekoksibu (7 dienas pa 40 mg divas reizes dienā) izraisīja deksametorfāna (CYP2D6 substrāts) koncentrācijas trīskāršu pieaugumu plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, ordinējot Dynastat kopā ar zālēm, kuras metabolizē galvenokārt CYP2D6 un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piem., flekainīds, propafenons, metoprolols).

Pēc tam, kad līdztekus omeprazolam (CYP2C19 substrāts) 40 mg reizi dienā 7 dienas pēc kārtas tika lietots valdekoksibs pa 40 mg divas reizes dienā, omeprazola ekspozīcija plazmā pieauga par 46%, turpretim valdekoksiba ekspozīcija saglabājās nemainīga. Šie rezultāti norāda, ka, lai gan CYP2C19 nepiedalās valdekoksiba metabolizēšanā, valdekoksibs var šo izoenzīmu inhibēt. Tādēļ jābūt uzmanīgiem, Dynastat kombinējot ar zālēm, kas ir CYP2C19 substrāti (piem., fenitoīnu, diazepāmu vai imipramīnu).

Divos farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumos reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri regulāri reizi nedēļā saņēma metotreksāta devu (5–20 mg/nedēļā, vienreizējā devā iekšķīgi vai kā injekciju muskulī), valdekoksiba perorāla lietošana (10 mg divas reizes dienā vai 40 mg divas reizes dienā) metotreksāta līdzsvara koncentrāciju plazmā ietekmēja maz vai neietekmēja vispār. Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot metotreksātu vienlaicīgi ar NSPIL, jo NSPIL lietošana var izraisīt metotreksāta koncentrācijas palielināšanos plazmā. Ja parekoksibu un metotreksātu lieto vienlaicīgi, jāseko, vai neparādās metotreksāta toksiskie efekti.

Valdekoksiba lietošana kopā ar litiju būtiski samazināja litija seruma klīrensu (par 25%) un renālo klīrensu (par 30%), rezultātā ekspozīcija serumā bija par 34% augstāka nekā tad, kad tika lietots litijs vien. Sākot terapiju ar parekoksibu vai mainot tā devu pacientam, kurš lieto litiju, vērīgi jāseko litija koncentrācijai serumā.

Valdekoksiba vienlaicīga lietošana ar glibenklamīdu (CYP3A4 substrāts) neietekmēja ne glibenklamīda farmakokinētiku (ekspozīciju), ne farmakodinamiku (glikozi asinīs un insulīna līmeni).

Injicējamie anestēzijas līdzekļi

40 mg parekoksiba ievadīšana vēnā līdztekus propofolam (CYP2C9 substrāts) vai midazolāmam (CYP3A4 substrāts) nemainīja ne i.v. propofola ne i.v. midazolāma farmakokinētiku (metabolismu un ekspozīciju) un farmakodinamiku (ietekmi uz EEG, psihomotoros testus un pamošanos no narkozes). Turklāt valdekoksiba ievadīšanai nebija arī klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorāli lietotā midazolāma metabolizēšanos aknās un zarnās, kuru nodrošina CYP3A4. 40 mg lielas parekoksiba devas ievadīšana vēnā būtiski neiespaidoja ne i.v. fentanila, ne i.v. alfentanila (CYP3A4 substrātu) farmakokinētiku.

Inhalējamie anestēzijas līdzekļi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pētījumos, kuru laikā pirms operācijas ievadīts parekoksibs, pacientiem, kuri to saņēma līdztekus ar inhalējamiem anestēzijas līdzekļiem slāpekļa oksīdu vai izoflurānu, farmakodinamiska mijiedarbība nav novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par parekoksiba lietošanu grūtniecības periodā un dzemdību laikā. Tomēr prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecības norisi. Dati no epidemioloģiskajiem pētījumiem vedina domāt par palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas grūtniecības agrīnajā periodā. Pierādīts, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitoru – arī parekoksiba – lietošana dzīvniekiem izraisa pirms un pēc implantācijas atgrūšanas gadījumu skaita un letālu gadījumu skaita embrija–augļa stadijā pieaugumu (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu). Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, Dynastat lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā. Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tāpēc, ja vien tas nav acīmredzami nepieciešams, tad grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī Dynastat lietot nevajadzētu. Ja Dynastat lieto sieviete, kura plāno grūtniecību vai kura ir pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam – iespējami īsākam. Lietojot Dynastat vairākas dienas no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Dynastat lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (*ductus arteriosus* priekšlaikus sašaurināšanās/slēgšanās un plaušu hipertensija);
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš);

mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:

- pagarināt asiņošanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties, lietojot pat ļoti mazas devas);
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to Dynastat lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Vienas parekoksiba devas ievadīšana sievietei, kura pēc ķeizargrieziena baro bērnu ar krūti, izraisīja relatīvi neliela parekoksiba un tā aktīvā metabolīta valdekoksiba daudzuma izdalīšanos pienā, tādēļ bērna saņemtā deva bija relatīvi maza (aptuveni 1 % no mātes saņemtās devas, koriģējot pēc ķermeņa masas). Dynastat nedrīkst nozīmēt mātei, kura baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dynastat, tāpat kā jebkuras citas zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, neiesaka sievietēm, kuras plāno grūtniecību (skatīt 4.3., 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Dati par darbības mehānismu liecina, ka NSPIL lietošana var novilcināt vai aizkavēt olnīcu folikulu plīšanu, un dažām sievietēm tas tiek saistīts ar pārejošu neauglību. Sievietēm, kurām neiestājas grūtniecība vai kurām tiek meklēti neauglības cēloņi, jāapsver NSPIL – arī Dynastat – lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuri, saņemot Dynastat, jūt apreibumu, reiboni vai miegainību, nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotā Dynastat blakusparādība ir slikta dūša. Visnopietnākās reakcijas novēro retāk vai reti, un tās ietver kardiovaskulārus notikumus, tādus kā miokarda infarktu un smagu hipotensiju, tāpat arī paaugstinātas jutības reakcijas, tādās kā anafilakse, angioedēma un nopietnas ādas reakcijas. Pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas pacientiem, kuri saņem Dynastat, ir lielāks risks attīstīties šādām blakusparādībām: kardiovaskulāri/trombemboliski notikumi (ieskaitot miokarda infarktu, insultu/TIL, plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi; skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu), dziļas ķirurģiskas infekcijas un krūšu kaula brūces dzīšanas komplikācijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

28 placebo kontrolētos pētījumos ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja parekoksibu (N=5402). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemtie ziņojumi uzskaitīti sastopamības biežuma grupā "nav zināmi", jo to sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas, izmantojot MedDRA terminoloģiju, un sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežums				
<u>Loti bieži</u> (≥1/10)	<u>Bieži</u> (≥1/100 līdz <1/10)	<u>Retāk</u> (≥1/1000 līdz <1/100)	<u>Reti</u> (≥1/10000 līdz <1/1000)	<u>Nav zināms</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>				
	Faringīts, alveolārs osteīts (sausā alveola)	Krūšu kaula brūces patoloģiska seroza sulošanās, brūču infekcija		
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>				
	Pēcoperācijas anēmija	Trombocitopēnija		
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				
			Anafilaktoīda reakcija	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>				
	Hipokaliēmija	Hiperglikēmija, anoreksija		
<u>Psihiskie traucējumi</u>				
	Uzbudinājums, bezmiegs			
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>				
	Hipoestēzija, reibonis	Cerebrovaskulāri traucējumi		

Nevēlamo blakusparādību biežums				
<u>Ļoti bieži</u> (≥1/10)	<u>Bieži</u> (≥1/100 līdz <1/10)	<u>Retāk</u> (≥1/1000 līdz <1/100)	<u>Reti</u> (≥1/10000 līdz <1/1000)	<u>Nav zināms</u>
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>				
		Sāpes ausīs		
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				
		Miokarda infarkts, bradikardija		Vaskulāras ģenēzes ģībonis, sastrēguma sirds mazspēja, tahikardija
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>				
	Hipertensija, hipotensija	Hipertensijas saasināšanās, ortostatiska hipotensija		
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>				
	Elpošanas mazspēja	Plaušu embolija		Aizdusa
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>				
Slikta dūša	Sāpes vēderā, vemšana, aizcietējums, dispepsija, meteorisms	Gastroduodenāla čūla, gastroezofageāla refluksa slimība, sausa mute, neparastas skaņas kuņģa zarnu traktā	Pankreatīts, ezofagīts, mutes tūska (periorāls pietūkums)	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>				
	Nieze, hiperhidroze	Ekhimozes, izsitumi, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, ekfoliatīvs dermatīts
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>				
	Muguras sāpes	Artralģija		
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				
	Oligūrija		Akūta nieru mazspēja	Nieru mazspēja
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>				
	Perifēra tūska	Nogurums, sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā		Hipersensitivitātes reakcijas, tajā skaitā skaitā anafilakse un angioedēma

Nevēlamo blakusparādību biežums				
<u>Ļoti bieži</u> (≥1/10)	<u>Bieži</u> (≥1/100 līdz <1/10)	<u>Retāk</u> (≥1/1000 līdz <1/100)	<u>Reti</u> (≥1/10000 līdz <1/1000)	<u>Nav zināms</u>
<u>Izmeklējumi</u>				
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts AsAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa daudzums asinīs		
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>				
		Komplikācijas pēc procedūras (uz ādas)		

Dažu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi, ka pēc valdekoksiba lietošanas novērota toksiska epidermas nekrolīze, un nav izslēgts, ka tādas var izraisīt arī parekoksibs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus saņemti ziņojumi, ka pēc NSPIL lietošanas novērotas tādas retas nopietnas blakusparādības, kā bronhu spazmas un hepatīts, un nav izslēgts, ka tādas var izraisīt arī Dynastat.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā parekoksiba pārdozēšana ir saistīta ar blakusparādībām, kas aprakstītas, lietojot arī ieteiktās parekoksiba devas.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā pacientus ārstē simptomātiski un seko dzīvībai svarīgām funkcijām. Nav specifisku antidotu. Parekoksibs ir valdekoksiba priekšzāles. Hemodialīzes ceļā valdekoksibu nevar izvadīt. Tā kā valdekoksibs intensīvi saistās ar proteīniem, forsētai diurēzei un urīna alkalizācijai nebūs efekta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, koksibi, ATĶ kods: M01AH04

Parekoksibs ir valdekoksiba priekšzāles. Valdekoksibs klīnisko devu robežās ir perorāli lietojams selektīvs COX-2 inhibitors. Ciklooksigenāze ir enzīms, kas nepieciešams prostaglandīnu sintēzes procesā. Identificētas divas tā izoformas, COX-1 un COX-2. Pierādīts, ka enzīma izoforma COX-2 inducē iekaisumu veicinošos faktorus un tieši tā ir atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. COX-2 iesaistās arī ovulācijas, implantācijas un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, tā piedalās nieru darbības kontrolē un centrālās nervu sistēmas funkcijās (inducē

drudzi, nodrošina sāpju percepciju un kognitīvo funkciju). Tai varētu būt nozīme arī čūlas sadzīšanas procesā. Cilvēkiem COX-2 konstatēta audos ap kuņģa čūlām, taču tās saistība ar čūlu dzīšanu nav pierādīta.

Atšķirības dažu COX-1 inhibējošo NSPIL un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombotiskajā aktivitātē var būt klīniski svarīgas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku. COX-2 inhibitori nomāc sistēmiskā (un tādējādi, iespējams, arī endoteliālā) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot trombocītos esošo tromboksānu. Pagaidām nav noskaidrots, vai tas tā notiek arī klīniskā situācijā.

Parekoksibs ir izmantots dažādās apjomīgās un nelielās operācijās. Dynastat efektivitāte pierādīta pētījumos par pēcoperatīvo sāpju remdēšanu pacientiem pēc stomatoloģiskām, ginekoloģiskām (histerektomijas), ortopēdiskām (ceļa locītavas un gūžas locītavas protezēšanas) un koronāro artēriju šuntēšanas operācijām. Pirmais jūtamais analgētiskais efekts radās 7–13 minūšu laikā, klīniski nozīmīga analgēzija – pēc 23–39 minūtēm un maksimālā iedarbība bija vērojama 2 stundas pēc vienas 40 mg lielas Dynastat devas i.v. vai i.m. ievadīšanas. 40 mg devas atsāpinošās darbības izteiktība bija salīdzināma ar 60 mg ketorolaka i.m. vai 30 mg ketorolaka i.v. darbību. Pēc vienas devas ievadīšanas analgēzijas ilgums bija atkarīgs no devas un klīniskā sāpju modeļa, un tas sniedzās no 6 līdz vairāk nekā 12 stundām.

Parekoksiba lietošana ilgāk par 3 dienām

Lielākajā daļā pētījumu parekoksiba devas paredzēts lietot ne ilgāk par 3 dienām. Tika apkopoti un analizēti dati no 3 randomizētiem, placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros saskaņā ar protokoliem ne ilgāk par 3 dienām tika atļauta ārstēšana ar parekoksibu. Tika analizēti apkopotie dati par 676 pacientiem, no kuriem 318 saņēma placebo un 358 – parekoksibu. No visiem pacientiem, kurus ārstēja ar parekoksibu, 317 pacienti parekoksibu saņēma ne ilgāk par 4 dienām, 32 pacienti – ne ilgāk par 5 dienām, 8 pacienti – ne ilgāk par 6 dienām un 1 pacients – 7 dienas vai ilgāk. No pacientiem, kurus ārstēja ar placebo, 270 pacienti placebo saņēma ne ilgāk par 4 dienām, 43 pacienti – ne ilgāk par 5 dienām, 3 pacienti – ne ilgāk par 6 dienām un 2 pacienti – 7 dienas vai ilgāk. Demogrāfijas rādītāji abām grupām bija līdzīgi. Vidējais (SN) ārstēšanas ilgums bija 4,1 (0,4) dienas parekoksiba grupā un 4,2 (0,5) dienas placebo grupā. Diapazons bija 4–7 dienas parekoksiba grupā un 4–9 dienas placebo grupā. Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri parekoksibu saņēma 4–7 dienas (mediānas ilgums – 4 dienas), bija mazāks pēc ārstēšanas 3. dienas, kā arī tas bija līdzīgs placebo grupas rādītājiem.

Samazināta vajadzība lietot opioīdus

Placebo kontrolētā, ortopēdiskās un vispārējās ķirurģijas pētījumā (n=1050) pacienti saņēma Dynastat parenterāli sākuma devā 40 mg, ko turpināja ar 20 mg divas reizes dienā ne mazāk kā 72 stundu ilgā laika periodā papildus standarta aprūpei, kas ietvēra arī pacienta vajadzībām atbilstošu opioīdu lietošanu pēc nepieciešamības. Opioīdu lietošanas samazināšanās 2. un 3. dienā, tos lietojot vienlaicīgi ar Dynastat, bija 7,2 mg un 2,8 mg (attiecīgi 37% un 28%). Opioīdu lietošanas samazināšanās vienlaicīgi izraisīja arī pacientu sūdzību samazināšanos saistībā ar opioīdu izraisītām blakusparādībām. Tika uzrādīts lielāks pretsāpju efekts, nekā lietojot opioīdus vienus pašus. Papildus pētījumi citās ķirurģiskajās nozarēs nodrošināja līdzīgus novērojumus. Nav datu, kas norādītu par kopējā blakusparādību skaita samazināšanos, lietojot parekoksibu vai placebo vienlaicīgi ar opioīdiem.

Gastrointestinālie pētījumi

Īslaicīgos (7 dienu) pētījumos endoskopiski nosakāmu gastroduodenālu čūlu un eroziju rašanās biežums veseliem jauniem un gados vecākiem (≥65 gadus veciem) pieaugušiem pētījuma subjektiem, kuri saņēma Dynastat (5–21%), kaut bija lielāks nekā placebo grupā (5–12%), tomēr izrādījās statistiski nozīmīgi mazāks nekā tas novērots NSPIL lietošanas laikā (66–90%).

KAS pēcoperatīvie drošuma pētījumi

Papildus kārtējiem blakusparādību ziņojumiem iepriekš noteiktu notikumu kategorijas, kuras izskatīja neatkarīgo ekspertu komiteja, izvērtēja divus placebo-kontrolētos drošuma pētījumus, kuros pacienti saņēma parekoksibu vismaz 3 dienas, kam sekoja iekšķīgi lietojama valdekoksiba terapija ar kopējo lietošanas ilgumu 10-14 dienas. Ārstēšanas laikā visi pacienti saņēma standarta pretsāpju aprūpi.

Pirms randomizācijas un divu KAŠ operāciju pētījumu laikā pacienti saņēma acetilsalicilskābi mazās devās.

Pirmajā dubultmaskētā, placebo kontrolētā KAŠ operācijas pētījumā, izvērtēja pacientus, kurus ārstēja ar i.v. ievadāmu 40 mg parekoksibu veidā divas reizes dienā, minimāli 3 dienas, kam sekoja ārstēšana ar valdekoksibu 40 mg divas reizes dienā (parekoksiba/ valdekoksiba grupa) (n=311) vai placebo/placebo (n=151) 14 dienas ilgi. Tika izvērtētas deviņas iepriekš noteiktas blakusparādību kategorijas (kardiovaskulāri trombemboliju gadījumi, perikardīts, sastrēguma sirds mazspējas jauns sākums vai paasinājums, nieru mazspēja/disfunkcija un GI trakta augšējās daļas čūlas komplikācijas, nozīmīgas negastrointestinālas asiņošanas, infekcijas, neinfekciozas plaušu komplikācijas un nāve). Novēroja nopietnu ($p<0,05$) kardiovaskulāro/trombemboliju gadījumu (miokarda infarkts, išēmija, cerebrovaskulāri gadījumi, dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) lielāku skaitu grupā, kuru ārstēja ar parekoksibu/valdekoksibu, salīdzinot ar grupu, kura saņēma placebo/placebo ārstēšanu i.v. devas ievadīšanas laikā (2,2% un attiecīgi 0,0%) un visā pētījumu periodā (4,8% un attiecīgi 1,3%). Palielinātu ķirurģiskās brūces komplikāciju skaitu (daudz iesaistītas krūšu kaula brūces) novēroja ārstējot ar parekoksibu/valdekoksibu.

Otrajā KAŠ operācijas pētījumā izvērtēja četras iepriekš noteiktu notikumu kategorijas (kardiovaskulārus/trombembolijas gadījumus, nieru disfunkciju/mazspēju, augšējā GI trakta čūlas/asiņošanu vai ķirurģiskās brūces komplikācijas). Pēc KAŠ operācijas pacientus 24 stundas randomizēja: parekoksiba sākuma deva 40 mg i.v., tad 20 mg i.v. ik 12 h, kā minimums 3 dienas, tad sekoja valdekoksibs per os (20 mg ik 12 h) (n=544) atlikušās ārstēšanas perioda 10 dienas; placebo i.v. sekoja valdekoksibs per os (n=544); vai placebo i.v. sekoja placebo per os (n=548). Ievērojami ($p=0,033$) lielāks incidentu skaits kardiovaskulāro/trombembolijas gadījumu kategorijā tika novērots parekoksiba/valdekoksiba ārstēšanas grupā (2%) salīdzinot ar placebo/placebo ārstēšanas grupu (0,5%). Ārstēšana ar placebo/valdekoksibu arī bija saistīta ar augstāku iespējamību kardiovaskulāro trombembolijas gadījumu skaitam pretēji ārstēšanai ar placebo, bet šī starpība nebija statistiski nozīmīga. Trīs no sešiem kardiovaskulāriem trombembolijas gadījumiem placebo/valdekoksiba ārstēšanas grupā notika placebo ārstēšanas periodā; šie pacienti nesaņēma valdekoksibu. Iepriekš noteikti notikumi ar augstāku iespējamību notika visās trīs ārstēšanas grupās, kuras iekļāva ķirurģiskās brūces komplikāciju kategorijā, ieskaitot dziļās ķirurģiskās infekcijas un krūšu kaula brūces dzīšanas gadījumus.

Nenovēroja ievērojamu atšķirību starp aktīvo ārstēšanu un placebo jebkurās citās iepriekš noteiktu notikumu kategorijās (nieru disfunkcija/mazspēja, augšējā GI trakta čūlas komplikācijas vai ķirurģiskās brūces komplikācijas).

Vispārējā ķirurģija

Lielā (N=1050), nozīmīgā ortopēdiskā/vispārējās ķirurģijas pētījumā pacienti saņēma sākuma devu 40 mg parekoksibu i.v., tad 20 mg i.v. ik 12 h kā minimums 3 dienas, kam sekoja valdekoksibs *per os* (20 mg ik 12 h) (n=525) atlikušās ārstēšanas perioda 10 dienas vai placebo i.v., sekoja valdekoksibs *per os* (n=525). Nenovēroja izteiktu atšķirību visā drošuma profilā, ieskaitot tās pašas iepriekš noteiktas notikumu kategorijas, kas tika lietotas otrajā KAŠ operācijas pētījumā, kas aprakstīts iepriekš par parekoksibu/valdekoksibu, salīdzinot ar placebo ārstēšanu šiem pēcķirurģiskās operācijas pacientiem.

Trombocītu pētījumi

Vairākos nelielos pētījumos par mazu, atkārtotu devu lietošanu veselīgiem jauniem un gados vecākiem pieaugušiem subjektiem Dynastat pa 20 mg un 40 mg divas reizes dienā neietekmēja trombocītu agregāciju un asinstecees laiku salīdzinājumā ar placebo. Gados jauniem subjektiem Dynastat pa 40 mg divas reizes dienā būtiski neietekmēja acetilsalicilskābes mediēto trombocītu funkcijas nomākumu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc i.v. vai i.m. injekcijas parekoksibs enzīmu ietekmē aknās hidrolizējas, strauji pārvēršoties valdekoksībā – farmakoloģiski aktīvā vielā.

Uzsūkšanās

Kopējā valdekoksiba ekspozīcija pēc vienas, atsevišķas Dynastat devas ievadīšanas, nosakot gan pēc laukuma zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC), gan pēc maksimālās koncentrācijas ($C_{\max}$), klīniski lietojamo devu robežās ir aptuveni lineāra. Ja preparātu ievada divas reizes dienā, tad līdz 50 mg lielai i.v. devai un līdz 20 mg lielai i.m. devai AUC un $C_{\max}$ pieaug linerāri. Valdekoksiba līdzsvara koncentrācija plazmā, lietojot zāles divas reizes dienā, tika sasniegts 4 dienu laikā.

Pēc vienas, 20 mg lielas parekoksiba devas ievadīšanas i.v. vai i.m. valdekoksiba $C_{\max}$ tiek sasniegta attiecīgi pēc apmēram 30 minūtēm un apmēram pēc 1 stundas. Ekspozīcija valdekoksibam pēc i.v. vai i.m. ievadīšanas, spriežot pēc AUC un $C_{\max}$, bija vienāda. Ekspozīcija parekoksibam pēc i.v. vai i.m. ievadīšanas, vērtējot pēc AUC, neatšķīrās. Parekoksiba $C_{\max}$ pēc i.m. ievadīšanas vidēji bija zemāka nekā pēc i.v. ievadīšanas *bolus* veidā, kas saistāms ar lēnāku ekstravaskulāro uzsūkšanos pēc i.m. injekcijas. Šī starpība netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo valdekoksiba $C_{\max}$ pēc parekoksiba i.m. vai i.v. ievadīšanas ir līdzīga.

Izkliede

Pēc valdekoksiba i.v. ievadīšanas, tā izkļedes tilpums ir aptuveni 55 litri. Pie koncentrācijām, kādas tiek sasniegtas, ievadot augstāko ieteicamo devu, proti, 80 mg, ap 98% valdekoksiba saistās ar plazmas proteīniem. Valdekoksibs, bet ne parekoksibs, galvenokārt izvietojas eritrocītos.

Biotransformācija

In vivo parekoksibs ļoti ātri un gandrīz pilnībā pārveidojas par valdekoksibu un propionskābi, un tā eliminācijas pusperiods ir ap 22 minūtēm. Valdekoksibs intensīvi metabolizējas aknās pa vairākiem metabolisma ceļiem, ieskaitot citohroma P-450 (CYP) izoenzīmu (CYP3A4 un CYP2C9) katalizētās pārvērtības, kā arī tiešu sulfonamīda bāzes glikuronizāciju (ap 20%). Cilvēka plazmā konstatēts hidroksilēts valdekoksiba metabolīts (veidojas ar CYP saistītajā metabolisma ceļā), kurš izrādās aktīvs COX-2 inhibitors. Šis metabolīts veido ap 10% no valdekoksiba koncentrācijas; mazās koncentrācijas dēļ tas, jādodomā, nevar būtiski ietekmēt klīnisko efektu, kāds rodas pēc parekoksiba terapeitisku devu ievadīšanas.

Eliminācija

Lielākā daļa valdekoksiba metabolizējas aknās, nepārveidotā formā ar urīnu izdalās mazāk par 5% valdekoksiba. Nepārveidots parekoksibs urīnā nav atrodams, un izkārnījumos konstatē tikai tā pēdas. Ap 70% no devas urīnā izdalās neaktīvu metabolītu veidā. Valdekoksiba plazmas klīrenss (Cl_p) ir aptuveni 6 l/h. Pēc parekoksiba i.v. vai i.m. ievadīšanas valdekoksiba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 8 stundas.

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētiskos un terapeitiskos pētījumos Dynastat ievadīts ap 335 gados vecākiem (65–96 gadus veciem) pacientiem. Veseliem, gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar veseliem jauniem cilvēkiem ir mazāks šķietamais perorālais valdekoksiba klīrenss, tādēļ viņiem ir aptuveni par 40% augstāka ekspozīcija plazmā (AUC). Pārreķinot devu uz ķermeņa svaru, valdekoksiba ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā gados vecākām sievietēm bija par 16% augstāka nekā gados vecākiem vīriešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem pēc 20 mg Dynastat ievadīšanas vēnā, tas ātri tika izvadīts no plazmas. Tā kā valdekoksiba izvadīšana caur nierēm tā eliminācijai nav būtiska, tad pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem un hemodializētiem pacientiem netika konstatētas būtiskas novirzes valdekoksiba klīrensā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nemainās ne ātrums, ne apjoms, kādā parekoksibs pārvēršas par valdekoksibu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh rādītājs 7–9) ārstēšana jāsāk ar pusi no parastās ieteicamās Dynastat devas un maksimālā dienas deva jāsamazina līdz 40 mg, jo konstatēts, ka šiem pacientiem valdekoksiba daudzums asinīs ir vairāk nekā

divas reizes palielināts (130%). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti, tāpēc Dynastat lietošana pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti, izmantojot devas, kas 2 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkam, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr atkārtotu devu toksiskuma pētījumos suņiem un žurkām valdekoksiba (parekoksiba aktīvā metabolīta) kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 0,8 reizes lielāka nekā gados vecākiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo terapeitisko devu – 80 mg dienā. Lielāku devu lietošana pasliktināja ādas infekciju norisi un aizkavēja ādas sadzīšanu, kas, iespējams, ir ar COX-2 inhibīciju saistīts efekts.

Reproduktīvās toksicitātes pārbaudēs devas, kas nebija toksiskas trušu mātītēm, radīja dīglu pastiprinātu bojāeju pēc implantācijas, rezorbēšanās gadījumu skaita pieaugumu un augļu nepietiekamu pieņemšanos svarā. Žurkām parekoksiba ietekme uz tēviņu un mātīšu auglību netika konstatēta.

Parekoksiba ietekme vēlīnā grūsnības, kā arī prenatalā un postnatalā periodā nav vērtēta.

Pēc vienas, atsevišķas parekoksiba devas i.v. ievadīšana žurkām zīdīšanas periodā parekoksiba, valdekoksiba un valdekoksiba aktīvā metabolīta koncentrācija pienā bija tikpat augsta kā mātītes plazmā.

Parekoksiba kancerogēnās īpašības nav pārbaudītas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Fosforskābe un/vai nātrijs hidroksīds (pH korekcijai).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Dynastat un opioīdus nedrīkst ievadīt kopā vienā šļircē.

Ja šķīdināšanai izmanto Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām vai glikozi 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām, parekoksibs nogulsnesies, tādēļ tos **nevar** lietot šķīduma pagatavošanai.

Nav ieteicams izmantot sterilu ūdeni injekcijām, jo iegūtais šķīdums nebūs izotonisks.

Pēc atšķaidīšanas

Dynastat nedrīkst injicēt i.v. sistēmā, ar kuras palīdzību tiek ievadītas jebkuras citas zāles. Pirms un pēc Dynastat injekcijas i.v. sistēma adekvāti jāizskalo ar šķīdumu, kam ir zināma saderība (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Atšķaidītas zāles nav ieteicams ievadīt i.v. sistēmā, pa kuru plūst 50 mg/ml (5%) glikoze Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kas nav minēti 6.6. apakšpunktā, jo tas var izraisīt aktīvās vielas izgulsnēšanos.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatšķaidītu zāļu uzglabāšanas laiks ir 3 gadi.

Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums, ja tas netiek atdzesēts vai sasaldēts, saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 25°C temperatūrā 24 stundas. Tādējādi 24 stundas jāuzskata par pagatavota šķīduma maksimālo uzglabāšanas laiku. Tomēr injicējamo preparātu mikrobiogiskās infekcijas riska dēļ, pagatavotais šķīdums jāizmanto nekavējoties, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un standartiem atbilstošos aseptiskos apstākļos. Ja šādi nosacījumi nav ievēroti, lietotājs pats ir atbildīgs par šķīduma glabāšanas ilgumu un apstākļiem, taču ievadīšanu nevajadzētu atlikt vairāk kā par 12 stundām 25°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases bezkrāsaina stikla flakons (5 ml) ar butilgumijas aizbāzni, ko nosedz alumīnija uzmava ar noņemamu polipropilēna vāciņu violetā krāsā.

Dynastat ir pieejams pa 10 flakoniem iepakojumā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas Dynastat ir jāšķīdina. Dynastat nesatur konservantus. Šīm zālēm ir nepieciešama aseptiska lietošanas tehnika.

Šķīduma pagatavošanai izmantojamie šķīdinātāji

Pieļaujamie šķīdinātāji Dynastat šķīdināšanai:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām.

Šķīduma pagatavošanas process

Liofilizētais parekoksibs jāšķīdina aseptiskos apstākļos.

Noņemiet violeto vāciņu, lai būtu redzama parekoksiba 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centrālā daļa. Ar sterilu adatu un šļirci ievielciet no ampulas šļircē apmēram 2 ml šķīdinātāja, pēc tam izduriet adatu cauri parekoksiba 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centram un ievadiet tajā šķīdinātāju. Saudzīgi virpinot flakonu pirkstos, pilnībā izšķīdiniet pulveri un vizuāli pārbaudiet šķīdumu pirms lietošanas. Šļircē jāievelk viss flakona saturs, jo tas paredzēts vienai lietošanas reizei.

Pēc izšķīdināšanas jābūt dzidram šķīdumam. Pirms lietošanas pagatavotais Dynastat šķīdums jāpārbauda vizuāli, vai šķīdumā nav redzamas atsevišķas daļiņas un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā redzamas neizšķīdušas daļiņas. Dynastat šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā pēc tā pagatavošanas (skatīt 6.3. apakšpunktu), vai tas jāiznīcina.

Pagatavotais šķīdums ir izotonisks.

I.v. sistēmas šķīduma saderība

Pēc izšķīdināšanas kādā no ieteiktiem šķīdinātājiem, Dynastat drīkst injicēt **tikai** i.v. vai i.m., vai arī i.v. sistēmā, ar kuru pacientam tiek ievadīts:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām;vai
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 22. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 24. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pulvera flakons: katrs flakons satur 40 mg parekoksiba (parecoxib) (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā (parecoxib sodium)). Pēc šķīduma pagatavošanas parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Pēc pulvera izšķīdināšanas katri 2 mililitri šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā.

Pēc izšķīdināšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā, vienā flakonā Dynastat ir aptuveni 0,44 mmol nātrija.

Pilnu palīgvielu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).
Balts vai gandrīz balts pulveris.

Šķīdinātājs: caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Īslaicīgai pēcoperācijas sāpju mazināšanai pieaugušajiem.

Lēmums par selektīvo ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 40 mg intravenozi (i.v.) vai intramuskulāri (i.m.), turpmāk ievada pēc vajadzības ik pēc 6–12 stundām pa 20 mg vai 40 mg, nepārsniedzot 80 mg dienā.

Tā kā selektīvo COX-2 inhibitoru izraisītais kardiovaskulārais risks var palielināties atkarībā no devas lieluma vai lietošanas ilguma, jāizvēlas iespējami īsākais terapijas ilgums un viszemākā efektīvā dienas deva. Ir ierobežota klīniskā pieredze Dynastat lietošanā ilgāk par trīs dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar opioīdu pretsāpju līdzekļiem

Opioīdu pretsāpju līdzekļus var lietot vienlaicīgi ar parekoksibu, to dozējot, kā minēts iepriekšējā rindkopā. Izvērtējot parekoksibu klīniski, tas vienmēr tika lietots ar noteiktu laika intervālu, savukārt opioīdi tika lietoti pēc nepieciešamības.

Gados vecāki cilvēki

Parasti gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, ja gados vecāka cilvēka ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ārstēšana jāuzsāk ar pusi no parastās ieteicamās Dynastat devas un maksimālo dienas devu samazina līdz 40 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav klīniskās pieredzes par parekoksiba lietošanu pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs ≥ 10), tāpēc tas šādiem pacientiem ir kontrindicēts (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar vieglas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5–6) deva parasti nav jāpielāgo. Pacienti ar vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 7–9) Dynastat lietošana jāuzsāk ar piesardzību, sākuma devu samazinot uz pusi no parasti ieteicamās devas un maksimālā dienas deva jāsamazina līdz 40 mg.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) vai pacientiem ar tieksmi uz šķidruma aizturi organismā, jānozīmē zemākā ieteicamā parekoksiba deva (20 mg) un jāveic rūpīga pacienta nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā farmakokinētiku, pacientiem ar vieglas un vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–80 ml/min) devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Parekoksiba drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ to neiesaka lietot šādiem pacientiem.

Lietošanas veids

I.v. bolus injekciju var veikt strauji, ievadot tieši vēnā vai intravenozajā sistēmā. I.m. injekcija jāveic lēni un dziļi muskulī. Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Dynastat šķīdumu kombinējot ar citiem zāļu līdzekļiem, var novērot nogulšņu veidošanos, tāpēc Dynastat nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm, arī atšķaidīšanas vai injekcijas laikā. Tiem pacientiem, kuriem vienā i.v. sistēmā jāievada citi zāļu līdzekļi, pirms un pēc Dynastat injekcijas sistēma adekvāti jāizskalo ar šķīdumu, kam ir zināma saderība.

Pēc izšķīdināšanas atbilstošā šķīdinātājā, Dynastat drīkst injicēt **tikai** i.v vai i.m., vai i.v. infūzijas sistēmā, izmantojot:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām/infūzijām; vai
- Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām.

Nav ieteicams ievadīt i.v. sistēmā, kurā plūst 50 mg/ml (5%) glikoze Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kuri **nav** iepriekš minēti, jo tie var izraisīt šķīduma izgulsnēšanos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Anamnēzē nopietnas jebkura tipa zāļu alerģiskas reakcijas, īpaši ādas reakcijas, tādas kā Stīvensa-Džonsona sindroms, sindroms, kas ietver zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskos simptomus (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS sindroms), toksiska epidermas nekrolīze, daudzformu eritēma, kā arī pacientiem ar paaugstinātu jutību pret sulfonamīdiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Aktīva peptiska čūla vai gastrointestināla (GI) asiņošana.

Anamnēzē bronhospazma, akūts rinīts, deguna polipi, angioedēma, nātrene vai citas alerģiska tipa reakcijas pēc acetilsalicilskābes vai nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa (NSPIL), tajā skaitā COX-2 inhibitora lietošanas.

Grūtniecības trešais trimestris un bērna barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Smagas pakāpes aknu darbības traucējumi (seruma albumīns <25 g/l vai *Child-Pugh* rādītājs ≥ 10).

Iekaisīga zarnu slimība.

Sastrēguma sirds mazspēja (*NYHA* II-IV).

Pēcooperācijas sāpju ārstēšana pēc koronārās artērijas šuntēšanas (KAŠ) operācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dynastat pētīts pacientiem pēc stomatoloģiskām, ortopēdiskām, ginekoloģiskām (galvenokārt histerektomijas) un koronārās artērijas šuntēšanas operācijām. Par tā lietošanu pēc cita veida ķirurģiskām operācijām, piemēram, kuņģa- zarnu trakta vai uroloģiskām operācijām, ir pieejami ierobežoti dati (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija (piemēram, intraartikulāra, intratekāla ievadīšana), nav pētīti, un tos nedrīkst izmantot.

Tā kā lielākas parekoksība, citu COX-2 inhibitoru un NSPIL devas biežāk mēdz izraisīt nevēlamas blakusparādības, pacienti, kuri ārstējas ar parekoksibu, pēc devas palielināšanas atkārtoti jāizmeklē, un tad, ja efekts nav novērojams, jāapsver cita veida ārstēšanas iespējas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav lielas klīniskas pieredzes par Dynastat lietošanu ilgāk par trīs dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja terapijas laikā pacientam novēro jebkuras tālāk minētās orgānu sistēmas darbības pasliktināšanos, tad ir attiecīgi jārīkojas un jāapsver parekoksība lietošanas pārtraukšana.

Kardiovaskulārā sistēma

COX-2 inhibitoru ilgstoša lietošana tiek saistīta ar paaugstinātu kardiovaskulāro un trombotisko blakusparādību risku. Patiesais vienas devas risks netika definēts, tāpat kā terapijas ilgums nav saistīts ar paaugstinātu risku.

Pacientus ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) var ārstēt ar parekoksibu tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja šiem pacientiem novēro specifisko klīnisko simptomu pasliktināšanos, jānozīmē atbilstoša ārstēšana un jālemj par parekoksība terapijas pārtraukšanu. Nav pētījumu par Dynastat citās revaskularizācijas procedūrās, kā tikai koronārās artērijas šuntēšanā (KAŠ). Cita veida operāciju pētījumos, ne KAŠ, iekļāva pacientus tikai ar fiziskā statusa I-III klasi pēc *American Society of Anaesthesiology* (ASA).

Acetilsalicilskābe un citi NSPIL

COX-2 selektīvos inhibitorus nevar izmantot acetilsalicilskābes vietā kardiovaskulāras trombembolijas profilaksei, jo tiem ir vājš antitrombotiskais efekts. Tāpēc antitrombotiskā terapija nav jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu). Piesardzība jāievēro, lietojot Dynastat vienlaicīgi ar varfarīnu un citiem antikoagulantiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no parekoksība un citu ne-aspirīna NSPIL vienlaicīgas lietošanas.

Dynastat var nomākt drudzi un citas iekaisuma izpausmes (skatīt 5.1. apakšpunktu). Aprakstīti atsevišķi gadījumi, kad NSPIL lietošanas laikā un neklīniskos pētījumos Dynastat lietošana pasliktinājusi mīksto audu infekcijas norisi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ jābūt uzmanīgiem un jāseko, vai ar Dynastat ārstētiem ķirurģiskiem pacientiem incīzijas vietā neparādās infekcijas pazīmes.

Kuņģa-zarnu trakts

Ar parekoksību ārstētiem pacientiem novērotas gastrointestinālā trakta (GI) augšējās daļas komplikācijas (perforācija, čūla vai asiņošana [PUA]), daži gadījumi beigušies ar letālu iznākumu. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem pastāv sevišķi augsts NSPIL izraisītu gastrointestinālo komplikāciju risks. Tie ir: gados vecāki cilvēki vai pacienti ar gastrointestinālu slimību, kā gastrointestināla čūla un GI asiņošana anamnēzē, vai pacienti, kuri vienlaicīgi lieto acetilsalicilskābi. NSPIL klase ir saistīta arī ar pieaugošām GI komplikācijām, ja šīs zāles tiek lietotas vienlaicīgi ar glikokortikosteroīdiem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, citiem antitrombocītu līdzekļiem, citiem NSPIL, vai pacientiem, kuri lieto alkoholu. Tiek veicināts gastrointestinālo blakusparādību paaugstināts risks (gastrointestināla čūla vai citas gastrointestinālas komplikācijas), ja parekoksību lieto vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (pat mazās devās).

Ādas reakcijas

Par nopietnām ādas reakcijām (dažas no tām ir letālas), ieskaitot daudzformu eritēmu, eksfoliatīvo dermatītu un Stīvensa-Džonsona sindromu, tika ziņotas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri saņēma parekoksību. Papildus pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par fatāliem toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem pacientiem, kuri lietoja valdekoksību (parekoksība aktīvais metabolīts), un nav izslēgts, ka šādas blakusparādības izraisa arī parekoksibs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažu NSPIL un selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana tiek saistīta ar paaugstinātu ģeneralizētu bullozu ar noteiktu zāļu lietošanu saistītu izsitumu rašanās risku (*generalized bullous fixed drug eruption* – GBFDE). Parekoksība iedarbība var izraisīt DRESS sindromu, pamatojoties uz citām smagām ādas reakcijām, par kurām ziņots saistībā ar celekoksību un valdekoksību iedarbību. Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākas terapijas pirmajā mēnesī.

Ārstam ir jāveic atbilstoši pasākumi, lai kontrolētu jebkuru nopietnu ādas reakciju, kas saistīta ar terapiju, piemēram, papildus pacienta konsultācija. Pacientam jāiesaka nekavējoties pastāstīt savam ārstam par jebkuru negaidītu ādas reakciju.

Parādoties pirmajiem ādas izsitumiem, glotādas bojājumiem vai jebkurām hipersensitivitātes pazīmēm, parekoksība lietošana jāpārtrauc. Ir zināms, ka nopietnas ādas reakcijas var novērot, lietojot NSPIL, ieskaitot COX-2 selektīvos inhibitorus, kā arī citas zāles. Ziņojumu biežums par nopietniem ādas bojājumu notikumiem bija lielāks valdekoksībam (aktīvais parekoksība metabolīts), salīdzinot ar citiem COX-2 selektīviem inhibitoriem. Lielāks ādas reakciju risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģija pret sulfonamīdiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Arī pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi alerģija pret sulfonamīdiem, var būt nopietnu ādas reakciju risks.

Hipersensitivitāte

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika ziņots par hipersensitivitātes reakcijām (anafilaksi un angioedēmu), lietojot valdekoksību un parekoksību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažas no šīm reakcijām novēroja pacientiem ar alerģiska tipa reakciju uz sulfonamīdiem anamnēzē (skatīt 4.3. apakšpunktu). Parādoties pirmajiem hipersensitivitātes simptomiem, parekoksība lietošana jāpārtrauc.

Parekoksība pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagiem hipotensijas gadījumiem īsi pēc parekoksība ievadīšanas. Dažos gadījumos citi anafilakses simptomi netika novēroti. Ārstam jābūt sagatavotam smagas hipotensijas ārstēšanai.

Šķidruma aizture, tūska, nieru darbība

Tāpat kā ar citiem medicīniskiem produktiem, kas zināmi kā prostaglandīnu sintēzes inhibitori, dažiem pacientiem, lietojot parekoksību, novērota šķidruma aizture un tūska. Tādēļ parekoksibs ar piesardzību jālieto pacientiem ar traucētu sirds funkciju, iepriekš esošu tūsku vai citiem stāvokļiem, ko var veicināt vai pasliktināt šķidruma aizture, ieskaitot tos, kuriem tiek lietota diurētisko līdzekļu terapija, vai citādi radīt hipovolēmijas risku. Ja ir klīniski pierādījumi par šo stāvokļu pasliktināšanos šādiem pacientiem, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi, ieskaitot parekoksība atcelšanu.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika ziņots par akūtu nieru mazspēju pacientiem, kuri saņēma parekoksību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā prostaglandīnu sintēzes nomāksana var izraisīt nieru

darbības pavājināšanos un šķidruma aizturi, Dynastat jāievada piesardzīgi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu) vai hipertensiju, kā arī pacientiem ar traucētu sirds vai aknu darbību, kā arī citiem stāvokļiem, kas izraisa noslieci uz šķidruma aizturi organismā.

Jābūt piesardzīgiem, sākot ārstēt dehidratētus pacientus ar Dynastat. Šādos gadījumos ieteicams pacientus vispirms rehidratēt, un tikai tad sākt Dynastat lietošanu.

Hipertensija

Tāpat kā visi NSPIL, parekoksibs var izraisīt jaunas hipertensijas sākumu vai pasliktināt jau esošu hipertensiju, kas var veicināt paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu biežumu. Parekoksibs ar piesardzību jālieto pacientiem ar hipertensiju. Uzsākot terapiju ar parekoksibu un visā ārstēšanas kursa laikā jāveic rūpīga asinsspiediena kontrole. Ja asinsspiediens paaugstinās ievērojami, jāapsver alternatīva ārstēšanas metode.

Aknu darbības traucējumi

Dynastat lietojams piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 7–9) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar perorāliem antikoagulantiem

NSPIL lietošana vienlaicīgi ar perorāliem antikoagulantiem palielina asiņošanas risku. Perorālie antikoagulanti ietver varfarīnu/kumarīna tipa un jaunākās paaudzes perorālos antikoagulantus (piemēram, apiksabānu, dabigatrānu un rivaroksabānu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrijs daudzums

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pacientiem, kuri līdztekus lieto varfarīnu vai citus antikoagulantus, jākontrolē antikoagulējošās terapijas efekts, it īpaši uzsākot ārstēšanu ar Dynastat, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hemorāģisku komplikāciju risks. Šī iemesla dēļ pacientiem, kuri lieto perorālos antikoagulantus, bieži jāpārbauda protrombīna laiks INR, sevišķi pirmās pāris dienas pēc parekoksiba terapijas uzsākšanas vai parekoksiba devas maiņas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dynastat neietekmē acetilsalicilskābes inhibējošo ietekmi uz trombocītu agregāciju un nemaina asiņošanas laiku. Klīnisko pētījumu dati liecina, ka Dynastat var lietot līdztekus mazām acetilsalicilskābes devām (≤ 325 mg). Pēc pētījumu datiem, tāpat kā citu NSPIL lietošanas gadījumos, tad, ja parekoksibu lieto kombinācijā ar mazām acetilsalicilskābes devām, gastrointestinālas čūlas un citu gastrointestinālo komplikāciju risks ir lielāks nekā tad, ja parekoksibu lieto vienu pašu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parekoksiba un heparīna vienlaicīga lietošana neietekmēja heparīna farmakodinamiku (aktivētā parciālā tromboplastīna laiku) salīdzinājumā ar heparīna monoterapiju.

NSPIL, tajā skaitā skaitā COX-2 inhibitoru, izraisītā prostaglandīnu sintēzes nomākšana var vājināt angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, angiotenzīna II antagonistu, bēta blokatoru un diurētisko līdzekļu iedarbību. Šī mijiedarbība ir jāņem vērā pacientiem, kuri lieto parekoksibu vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, angiotenzīna II antagonistiem, bēta blokatoriem un diurētiskiem līdzekļiem.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar šķidruma deficītu (ieskaitot pacientus, kuri lieto diurētiskos līdzekļus) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem NSPIL, ieskaitot COX-2 inhibitoru, vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem var izraisīt tālāku nieru darbības pavājināšanos, līdz pat iespējamai akūtai nieru mazspējai. Šī iedarbība parasti ir atgriezeniska.

Tādēļ šo zāļu vienlaicīga lietošana ir jāveic ar piesardzību. Pacientiem ir jāsaņem pietiekami liels šķidruma daudzums, un nepieciešamība uzraudzīt nieru darbību ir jāizvērtē vienlaicīgās ārstēšanas sākumā un vēlāk ar regulāriem laika intervāliem.

Pastāv norādījumi, ka NSPIL lietošana līdztekus ciklosporīnam vai takrolimam pastiprina ciklosporīna vai takrolima nefrotoksicitāti, jo NSPIL ietekmē nieru prostaglandīnus. Ja parekoksibu lieto kombinācijā ar kādu no šiem līdzekļiem, jāuzrauga nieru darbība.

Dynastat var ievadīt kopā ar opioīdu pretsāpju līdzekļiem. Klīniskajos pētījumos novērots, ka ikdienas nepieciešamība pēc opioīdiem, tos lietojot pēc vajadzības, būtiski samazinājās, ja vienlaicīgi lieto parekoksibu.

Citu zāļu ietekme uz parekoksibu (vai tā aktīvā metabolīta valdekoksiba) farmakokinētiku
Parekoksibs tiek strauji hidrolizēts līdz tā aktīvajam metabolītam valdekoksibam. Pētījumos konstatēts, ka cilvēkam valdekoksiba metabolisms galvenokārt norit ar CYP3A4 un 2C9 izoenzīmu starpniecību.

Lietojo kopā ar flukonazolu (CYP2C9 inhibitors), valdekoksiba ekspozīcija plazmā (AUC un C_{max}) palielinājās (attiecīgi par 62% un 19%), norādot, ka pacientiem, kuri saņem flukonazola terapiju, parekoksiba deva ir jāsamazina.

Lietojo kopā ar ketokonazolu (CYP3A4 inhibitors), valdekoksiba ekspozīcija plazmā (AUC un C_{max}) pieauga (attiecīgi par 38% un 24%), tomēr pacientiem, kuri saņem ketokonazolu, devas pielāgošana parasti nav nepieciešama.

Enzīmu indukcijas ietekme nav pētīta. Valdekoksiba metabolisms var paātrināties, ja to lieto vienlaicīgi ar tādiem enzīmu induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns vai deksametazons.

Parekoksiba (vai tā aktīvā metabolīta valdekoksiba) ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku
Ārstēšanās ar valdekoksibu (7 dienas pa 40 mg divas reizes dienā) izraisīja dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāts) koncentrācijas trīskāršu pieaugumu plazmā. Tādēļ jāievēro piesardzība, ordinējot Dynastat kopā ar zālēm, kuras metabolizē galvenokārt CYP2D6 un kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piem., flekainīds, propafenons, metoprolols).

Pēc tam, kad līdztekus omeprazolam (CYP2C19 substrāts) 40 mg reizi dienā 7 dienas pēc kārtas tika lietots valdekoksibs pa 40 mg divas reizes dienā, omeprazola ekspozīcija plazmā pieauga par 46%, turpretim valdekoksiba ekspozīcija saglabājās nemainīga. Šie rezultāti norāda, ka, lai gan CYP2C19 nepiedalās valdekoksiba metabolizēšanā, valdekoksibs var šo izoenzīmu inhibēt. Tādēļ jābūt uzmanīgiem, Dynastat kombinējot ar zālēm, kas ir CYP2C19 substrāti (piem., fenitoīnu, diazepāmu vai imipramīnu).

Divos farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumos reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri regulāri reizi nedēļā saņēma metotreksāta devu (5–20 mg/nedēļā vienreizējā devā iekšķīgi vai kā injekciju muskulī), valdekoksiba perorāla lietošana (10 mg divas reizes dienā vai 40 mg divas reizes dienā) metotreksāta līdzsvara koncentrāciju plazmā ietekmēja maz vai neietekmēja vispār. Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot metotreksātu vienlaicīgi ar NSPIL, jo NSPIL lietošana var izraisīt metotreksāta koncentrācijas palielināšanos plazmā. Ja parekoksibu un metotreksātu lieto vienlaicīgi, jāseko, vai neparādās metotreksāta toksiskie efekti.

Valdekoksiba lietošana kopā ar litiju būtiski samazināja litija seruma klīrensu (par 25%) un renālo klīrensu (par 30%), rezultātā ekspozīcija serumā bija par 34% augstāka nekā tad, kad tika lietots litijs vien. Sākot terapiju ar parekoksibu vai mainot tā devu pacientam, kurš lieto litiju, vērīgi jāseko litija koncentrācijai serumā.

Valdekoksiba vienlaicīga lietošana ar glibenklamīdu (CYP3A4 substrāts) neietekmēja ne glibenklamīda farmakokinētiku (ekspozīciju), ne farmakodinamiku (glikozi asinīs un insulīna līmeni).

Injicējamie anestēzijas līdzekļi

40 mg parekoksiba ievadīšana vēnā līdztekus propofolam (CYP2C9 substrāts) vai midazolāmam (CYP3A4 substrāts) nemainīja ne i.v. propofola ne i.v. midazolāma farmakokinētiku (metabolismu un ekspozīciju) un farmakodinamiku (ietekmi uz EEG, psihomotoros testus un pamošanos no narkozes). Turklāt valdekoksiba ievadīšanai nebija arī klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorāli lietotā midazolāma metabolizēšanos aknās un zarnās, kuru nodrošina CYP3A4. 40 mg lielas parekoksiba devas ievadīšana vēnā būtiski neiespaidoja ne i.v. fentanila, ne i.v. alfentanila (CYP3A4 substrātu) farmakokinētiku.

Inhalējamie anestēzijas līdzekļi

Formāli mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pētījumos, kuru laikā pirms operācijas ievadīts parekoksibs, pacientiem, kuri to saņēma līdztekus ar inhalējamiem anestēzijas līdzekļiem slāpekļa oksīdu vai izoflurānu, farmakodinamiska mijiedarbība nav novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par parekoksiba lietošanu grūtniecības periodā un dzemdību laikā. Tomēr prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecības norisi. Dati no epidemioloģiskajiem pētījumiem vedina domāt par palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas grūtniecības agrīnajā periodā. Pierādīts, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitoru – arī parekoksiba – lietošana dzīvniekiem izraisa pirms un pēc implantācijas atgrūšanas gadījumu skaita un letālu gadījumu skaita embrija–augļa stadijā pieaugumu (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu). Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, Dynastat lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā. Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tāpēc, ja acīmredzami nepieciešams, tad grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī Dynastat lietot nevajadzētu. Ja Dynastat lieto sievietē, kura plāno grūtniecību vai kura ir pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam – iespējami īsākam. Lietojot Dynastat vairākas dienas no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Dynastat lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (*ductus arteriosus* priekšlaikus sašaurināšanās/slēgšanās un plaušu hipertensija);
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš);

mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:

- pagarināt asiņošanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties, lietojot pat ļoti mazas devas);
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to Dynastat lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Vienas parekoksiba devas ievadīšana sievietei, kura pēc ķeizargrieziena baro bērnu ar krūti, izraisīja relatīvi nelielu parekoksiba un tā aktīvā metabolīta valdekoksiba daudzuma izdalīšanos pienā, tādēļ bērna saņemtā deva bija relatīvi maza (aptuveni 1 % no mātes saņemtās devas, koriģējot pēc ķermeņa masas). Dynastat nedrīkst nozīmēt mātei, kura baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dynastat tāpat kā jebkuras citas zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, neiesaka sievietēm, kuras plāno grūtniecību (skatīt 4.3., 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Dati par darbības mehānismu liecina, ka NSPIL lietošana var novilcināt vai aizkavēt olnīcu folikulu plīšanu, un dažām sievietēm tas tiek saistīts ar pārejošu neauglību. Sievietēm, kurām neiestājas grūtniecība vai kurām tiek meklēti neauglības cēloņi, jāapsver NSPIL – arī Dynastat – lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti, kuri, saņemot Dynastat, jūt apreibumu, reiboni vai miegainību, nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotā Dynastat blakusparādība ir slikta dūša. Visnopietnākās reakcijas novēro retāk vai reti, un tās ietver kardiovaskulārus notikumus, tādus kā miokarda infarktu un smagu hipotensiju, tāpat arī paaugstinātas jutības reakcijas, tādās kā anafilakse, angioedēma un nopietnas ādas reakcijas. Pēc koronāro artēriju šuntēšanas operācijas pacientiem, kuri saņem Dynastat, ir lielāks risks attīstīties šādām blakusparādībām: kardiovaskulāri/ tromboemboliski notikumi (ieskaitot miokarda infarktu, insultu/TIL, plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi; skatīt 4.3. un 5.1. apakšpunktu), dziļas ķirurģiskas infekcijas un krūšu kaula brūces dzīšanas komplikācijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

28 placebo kontrolētos pētījumos ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām pacientiem, kuri lietoja parekoksibu (N=5402). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemtie ziņojumi uzskaitīti sastopamības biežuma grupā "nav zināmi", jo to sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas, izmantojot MedDRA terminoloģiju, un sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību biežums				
<u>Ļoti bieži</u> (≥1/10)	<u>Bieži</u> (≥1/100 līdz <1/10)	<u>Retāk</u> (≥1/1000 līdz <1/100)	<u>Reti</u> (≥1/1000 līdz, <1/1000)	<u>Nav zināms</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>				
	Faringīts, alveolārs osteīts (sausā alveola)	Krūšu kaula brūces patoloģiska seroza sulošanās, brūču infekcija		
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>				
	Pēcoperācijas anēmija	Trombocitopēnija		
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				
			Anafilaktoīda reakcija	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>				
	Hipokaliēmija	Hiperglikēmija, anoreksija		
<u>Psihiskie traucējumi</u>				
	Uzbudinājums, bezmiegs			
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>				
	Hipoestēzija, reibonis	Cerebrovaskulāri traucējumi		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>				
		Sāpes ausīs		
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				

Nevēlamo blakusparādību biežums				
<u>Ļoti bieži</u> (≥1/10)	<u>Bieži</u> (≥1/100 līdz <1/10)	<u>Retāk</u> (≥1/1000 līdz <1/100)	<u>Reti</u> (≥1/1000 līdz, <1/1000)	<u>Nav zināms</u>
		Miokarda infarkts, bradikardija		Vaskulāras ģenēzes ģībonis, sastrēguma sirds mazspēja, tahikardija
<u>Asinsvadu sistēmas traucējumi</u>				
	Hipertensija, hipotensija	Hipertensijas saasināšanās, ortostatiska hipotensija		
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>				
	Elpošanas mazspēja	Plaušu embolija		Aizdusa
<u>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</u>				
Slikta dūša	Sāpes vēderā, vemšana, aizcietējums, dispepsija, meteorisms	Gastroduodenāla čūla, gastroezofageāla refluksa slimība, sausa mute, neparastas skaņas kuņģa zarnu traktā	Pankreatīts, ezofagīts, mutes tūska (periorāls pietūkums)	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>				
	Nieze, hiperhidroze	Ekhimozes, izsitumi, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, ekzfoliatīvs dermatīts
<u>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>				
	Muguras sāpes	Artralģija		
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				
	Oligūrija		Akūta nieru mazspēja	Nieru mazspēja
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>				
	Perifēra tūska	Nogurums, sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā		Hipersensitivitātes reakcijas, tajā skaitā skaitā anafilakse un angioedēma
<u>Izmeklējumi</u>				
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs, paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts AsAT līmenis, paaugstināts AlAT līmenis, paaugstināts urīnvielas slāpekļa daudzums asinīs		
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>				
		Komplikācijas pēc procedūras (uz ādas)		

Dažu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi, ka pēc valdekoksiba lietošanas novērota toksiska epidermas nekrolīze, un nav izslēgts, ka tādas var izraisīt arī parekoksibs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildus saņemti ziņojumi, ka pēc NSPIL lietošanas novērotas tādas retas nopietnas blakusparādības, kā bronhu spazmas un hepatīts, un nav izslēgts, ka tādas var izraisīt arī Dynastat.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā parekoksiba pārdozēšana ir saistīta ar blakusparādībām, kas aprakstītas, lietojot arī ieteiktās parekoksiba devas.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā pacientus ārstē simptomātiski un seko dzīvībai svarīgām funkcijām. Nav specifisku antidotu. Parekoksibs ir valdekoksiba priekšzāles. Hemodialīzes ceļā valdekoksibu nevar izvadīt. Tā kā valdekoksibs intensīvi saistās ar proteīniem, forsētai diurēzei un urīna alkalizācijai nebūs efekta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, koksibi, ATK kod: M01AH04

Parekoksibs ir valdekoksiba priekšzāles. Valdekoksibs klīnisko devu robežās ir perorāli lietojams selektīvs COX-2 inhibitors. Ciklooksigenāze ir enzīms, kas nepieciešams prostaglandīnu sintēzes procesā. Identificētas divas tā izoformas, COX-1 un COX-2. Pierādīts, ka enzīma izoforma COX-2 inducē iekaisumu veicinošos faktorus un tieši tā ir atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdo mediatoru sintēzi. COX-2 iesaistās arī ovulācijas, implantācijas un *ductus arteriosus* slēgšanās procesos, tā piedalās nieru darbības kontrolē un centrālās nervu sistēmas funkcijās (inducē drudzi, nodrošina sāpju percepciju un kognitīvo funkciju). Tai varētu būt nozīme arī čūlas sadzīšanas procesā. Cilvēkiem COX-2 konstatēta audos ap kuņģa čūlām, taču tās saistība ar čūlu dzīšanu nav pierādīta.

Atšķirības dažu COX-1 inhibējošo NSPIL un selektīvo COX-2 inhibitoru antitrombocitārajā aktivitātē var būt klīniski svarīgas pacientiem ar trombembolisku komplikāciju risku. COX-2 inhibitori nomāc sistēmiskā (un tādējādi, iespējams, arī endoteliālā) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot trombocītos esošo tromboksānu. Pagaidām nav noskaidrots, vai tas tā notiek arī klīniskā situācijā.

Parekoksibs ir izmantots dažādās apjomīgās un nelielās operācijās. Dynastat efektivitāte pierādīta pētījumos par pēcoperatīvo sāpju remdēšanu pacientiem pēc stomatoloģiskām, ginekoloģiskām (histerektomijas), ortopēdiskām (ceļa locītavas un gūžas locītavas protezēšanas) un koronāro artēriju šuntēšanas operācijām. Pirmais jūtamais analgētiskais efekts radās 7–13 minūšu laikā, klīniski nozīmīga analgēzija – pēc 23–39 minūtēm un maksimālā iedarbība bija vērojama 2 stundas pēc vienas 40 mg lielas Dynastat devas i.v. vai i.m. ievadīšanas. 40 mg devas atsāpinošās darbības izteiktība bija salīdzināma ar 60 mg ketorolaka i.m. vai 30 mg ketorolaka i.v. darbību. Pēc vienas devas ievadīšanas analgēzijas ilgums bija atkarīgs no devas un klīniskā sāpju modeļa, un tas sniedzās no 6 līdz vairāk nekā 12 stundām.

Parekoksiba lietošana ilgāk par 3 dienām

Lielākajā daļā pētījumu parekoksiba devas paredzēts lietot ne ilgāk par 3 dienām. Tika apkopoti un analizēti dati no 3 randomizētiem, placebo kontrolētiem pētījumiem, kuros saskaņā ar protokoliem ne ilgāk par 3 dienām tika atļauta ārstēšana ar parekoksibu. Tika analizēti apkopotie dati par 676 pacientiem, no kuriem 318 saņēma placebo un 358 – parekoksibu. No visiem pacientiem, kurus ārstēja ar parekoksibu, 317 pacienti parekoksibu saņēma ne ilgāk par 4 dienām, 32 pacienti – ne ilgāk par 5 dienām, 8 pacienti – ne ilgāk par 6 dienām un 1 pacients – 7 dienas vai ilgāk. No visiem pacientiem, kurus ārstēja ar placebo, 270 pacienti placebo saņēma ne ilgāk par 4 dienām, 43 pacienti – ne ilgāk par 5 dienām, 3 pacienti – ne ilgāk par 6 dienām un 2 pacienti – 7 dienas vai ilgāk. Demogrāfijas rādītāji abām grupām bija līdzīgi. Vidējais (SN) ārstēšanas ilgums bija 4,1 (0,4) dienas parekoksiba grupā un 4,2 (0,5) dienas placebo grupā. Diapazons bija 4–7 dienas parekoksiba grupā un 4–9 dienas placebo grupā. Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri parekoksibu saņēma 4–7 dienas (mediānas ilgums – 4 dienas), bija mazāks pēc ārstēšanas 3. dienas, kā arī tas bija līdzīgs placebo grupas rādītājiem.

Samazināta vajadzība lietot opioīdus

Placebo kontrolētā, ortopēdiskās un vispārējās ķirurģijas pētījumā (n=1050) pacienti saņēma Dynastat parenterāli sākuma devā 40 mg, ko turpināja ar 20 mg divas reizes dienā ne mazāk kā 72 stundu ilgā laika periodā papildus standarta aprūpei, kas ietvēra arī pacienta vajadzībām atbilstošu opioīdu lietošanu pēc nepieciešamības. Opioīdu lietošanas samazināšanās 2. un 3. dienā, tos lietojot vienlaicīgi ar Dynastat, bija 7,2 mg un 2,8 mg (attiecīgi 37% un 28%). Opioīdu lietošanas samazināšanās vienlaicīgi izraisīja arī pacientu sūdzību samazināšanos saistībā ar opioīdu izraisītām blakusparādībām. Tika uzrādīts lielāks pretsāpju efekts, nekā lietojot opioīdus vienus pašus. Papildus pētījumi citās ķirurģiskajās nozarēs nodrošināja līdzīgus novērojumus. Nav datu, kas norādītu par kopējā blakusparādību skaita samazināšanos, lietojot parekoksibu vai placebo vienlaicīgi ar opioīdiem.

Gastrointestinālie pētījumi

Īslaicīgos (7 dienu) pētījumos endoskopiski nosakāmu gastroduodenālu čūlu un eroziju rašanās biežums veseliem jauniem un gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pieaugušiem pētījuma subjektiem, kuri saņēma Dynastat (5–21%), kaut bija lielāks nekā placebo grupā (5–12%), tomēr izrādījās statistiski nozīmīgi mazāks nekā tas novērots NSPIL lietošanas laikā (66–90%).

KAŠ pēcoperatīvie drošuma pētījumi

Papildus kārtējiem blakusparādību ziņojumiem iepriekš noteiktu notikumu kategorijas, kuras izskatīja neatkarīgo ekspertu komiteja, izvērtēja divus placebo-kontrolētos drošuma pētījumus, kuros pacienti saņēma parekoksibu vismaz 3 dienas, kam sekoja iekšķīgi lietojama valdekoksiba terapija ar kopējo lietošanas ilgumu 10-14 dienas. Ārstēšanas laikā visi pacienti saņēma standarta pretsāpju aprūpi. Pirms randomizācijas un divu KAŠ operāciju pētījumu laikā, pacienti saņēma acetilsalicilskābi mazās devās.

Pirmajā dubultmaskētā, placebo kontrolētā KAŠ operācijas pētījumā, izvērtēja pacientus, kurus ārstēja ar i.v. ievadāmu 40 mg parekoksibu divas reizes dienā, minimāli 3 dienas, kam sekoja ārstēšana ar valdekoksibu 40 mg divas reizes dienā (parekoksiba/ valdekoksiba grupa) (n=311) vai placebo/placebo (n=151) 14 dienas ilgi. Tika izvērtētas deviņas iepriekš noteiktas blakusparādību kategorijas (kardiovaskulāri trombemboliju gadījumi, perikardīts, sastrēguma sirds mazspējas jauns sākums vai paasinājums, nieru mazspēja/disfunkcija un GI trakta augšējās daļas čūlas komplikācijas, nozīmīgas negastrointestinālas asiņošanas, infekcijas, neinfekciozas plaušu komplikācijas un nāve). Novēroja nopietnu ($p<0,05$) kardiovaskulāru/trombemboliju gadījumu (miokarda infarkts, išēmija, cerebrovaskulāri gadījumi, dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) lielāku skaitu grupā, kuru ārstēja ar parekoksibu/valdekoksibu, salīdzinot ar grupu, kura saņēma placebo/placebo ārstēšanu i.v. devas ievadīšanas laikā (2,2% un attiecīgi 0,0%) un visā pētījumu periodā (4,8% un attiecīgi 1,3%). Palielinātu ķirurģiskās brūces komplikāciju skaitu (daudz iesaistītas krūšu kaula brūces) novēroja ārstējot ar parekoksibu/valdekoksibu.

Otrajā KAŠ operācijas pētījumā izvērtēja četras iepriekš noteiktu notikumu kategorijas (kardiovaskulārus/trombembolijas gadījumus, nieru disfunkciju/mazspēju, augšējā GI trakta čūlas/asiņošanu vai ķirurģiskās brūces komplikācijas). Pēc KAŠ operācijas pacientus 24 stundas

randomizēja: parekoksiba sākuma deva 40 mg i.v., tad 20 mg i.v. ik 12 h, kā minimums 3 dienas, tad sekoja valdekoksibs per os (20 mg ik 12 h) (n=544) atlikušās ārstēšanas perioda 10 dienas; placebo i.v. sekoja valdekoksibs per os (n=544); vai placebo i.v. sekoja placebo per os (n=548). Ievērojami ($p=0,033$) lielāks incidentu skaits kardiovaskulāro/trombembolijas gadījumu kategorijā tika novērots parekoksiba/valdekoksiba ārstēšanas grupā (2%) salīdzinot ar placebo/placebo ārstēšanas grupu (0,5%). Ārstēšana ar placebo/valdekoksibu arī bija saistīta ar augstāku iespējamību kardiovaskulāro trombembolijas gadījumu skaitam pretēji ārstēšanai ar placebo, bet šī starpība nebija statistiski nozīmīga. Trīs no sešiem kardiovaskulāriem trombembolijas gadījumiem placebo/valdekoksiba ārstēšanas grupā notika placebo ārstēšanas periodā; šie pacienti nesaņēma valdekoksibu. Iepriekš noteikti notikumi ar augstāku iespējamību notika visās trīs ārstēšanas grupās, kuras iekļāva ķirurģiskās brūces komplikāciju kategorijā, ieskaitot dziļās ķirurģiskās infekcijas un krūšu kaula brūces dzīšanas gadījumus.

Nenovēroja ievērojamu atšķirību starp aktīvo ārstēšanu un placebo jebkurās citās iepriekš noteiktu notikumu kategorijās (nieru disfunkcija/mazspēja, augšējā GI trakta čūlas komplikācijas vai ķirurģiskās brūces komplikācijas).

Vispārējā ķirurģija

Lielā (N=1050), nozīmīgā ortopēdiskā/vispārējās ķirurģijas pētījumā pacienti saņēma sākuma devu 40 mg parekoksibu i.v., tad 20 mg i.v. ik 12 h kā minimums 3 dienas, kam sekoja valdekoksibs *per os* (20 mg ik 12 h) (n=525) atlikušās ārstēšanas perioda 10 dienas vai placebo i.v., sekoja valdekoksibs *per os* (n=525). Nenovēroja izteiktu atšķirību visā drošuma profilā, ieskaitot tās pašas iepriekš noteiktas notikumu kategorijas, kas tika lietotas otrajā KAŠ operācijas pētījumā, kas aprakstīts iepriekš par parekoksibu/valdekoksibu, salīdzinot ar placebo ārstēšanu šiem pēķirurģiskās operācijas pacientiem.

Trombocītu pētījumi

Vairākos nelielos pētījumos par mazu, atkārtotu devu lietošanu veseliem jauniem un gados vecākiem pieaugušiem subjektiem Dynastat pa 20 mg un 40 mg divas reizes dienā neietekmēja trombocītu agregāciju un asinsteces laiku salīdzinājumā ar placebo. Gados jauniem subjektiem Dynastat pa 40 mg divas reizes dienā būtiski neietekmēja acetilsalicilskābes mediēto trombocītu funkcijas nomākumu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc i.v. vai i.m. injekcijas parekoksibs enzīmu ietekmē aknās hidrolizējas, strauji pārvēršoties valdekoksibā – farmakoloģiski aktīvā vielā.

Uzsūkšanās

Kopējā valdekoksiba ekspozīcija pēc vienas, atsevišķas Dynastat devas ievadīšanas, nosakot gan pēc laukuma zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC), gan pēc maksimālās koncentrācijas (C_{max}), klīniski lietojamo devu robežās ir aptuveni lineāra. Ja preparātu ievada divas reizes dienā, tad līdz 50 mg lielai i.v. devai un līdz 20 mg lielai i.m. devai AUC un C_{max} pieaug linerāri. Valdekoksiba līdzsvara koncentrācija plazmā, lietojot zāles divas reizes dienā, tika sasniegts 4 dienu laikā.

Pēc vienas, 20 mg lielas parekoksiba devas ievadīšanas i.v. vai i.m. valdekoksiba C_{max} tiek sasniegta attiecīgi pēc apmēram 30 minūtēm un apmēram pēc 1 stundas. Ekspozīcija valdekoksibam pēc i.v. vai i.m. ievadīšanas, spriežot pēc AUC un C_{max} , bija vienāda. Ekspozīcija parekoksibam pēc i.v. vai i.m. ievadīšanas, vērtējot pēc AUC, neatšķīrās. Parekoksiba C_{max} pēc i.m. ievadīšanas vidēji bija zemāka nekā pēc i.v. ievadīšanas *bolus* veidā, kas saistāms ar lēnāku ekstravaskulāro uzsūkšanos pēc i.m. injekcijas. Šī starpība netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo valdekoksiba C_{max} pēc parekoksiba i.m. vai i.v. ievadīšanas ir līdzīga.

Izkliede

Pēc valdekoksiba i.v. ievadīšanas, tā izkļūdes tilpums ir aptuveni 55 litri. Pie koncentrācijām, kādas tiek sasniegtas, ievadot augstāko ieteicamo devu, proti, 80 mg, ap 98% valdekoksiba saistās ar plazmas proteīniem. Valdekoksibs, bet ne parekoksibs, galvenokārt izvietojas eritrocītos.

Biotransformācija

In vivo parekoksibs ļoti ātri un gandrīz pilnībā pārveidojas par valdekoksibu un propionskābi, un tā eliminācijas pusperiods ir ap 22 minūtēm. Valdekoksibs intensīvi metabolizējas aknās pa vairākiem metabolisma ceļiem, ieskaitot citohroma P-450 (CYP) izoenzīmu (CYP3A4 un CYP2C9) katalizētās pārvērtības, kā arī tiešu sulfonamīda bāzes glikuronizāciju (ap 20%). Cilvēka plazmā konstatēts hidroksilēts valdekoksiba metabolīts (veidojas ar CYP saistītajā metabolisma ceļā), kurš izrādās aktīvs COX-2 inhibitors. Šis metabolīts veido ap 10% no valdekoksiba koncentrācijas; mazās koncentrācijas dēļ tas, jādūmā, nevar būtiski ietekmēt klīnisko efektu, kāds rodas pēc parekoksiba terapeitisku devu ievadīšanas.

Eliminācija

Lielākā daļa valdekoksiba metabolizējas aknās, nepārveidotā formā ar urīnu izdalās mazāk par 5% valdekoksiba. Nepārveidots parekoksibs urīnā nav atrodams, un izkārnījumos konstatē tikai tā pēdas. Ap 70% no devas urīnā izdalās neaktīvu metabolītu veidā. Valdekoksiba plazmas klīrenss (Cl_p) ir aptuveni 6 l/h. Pēc parekoksiba i.v. vai i.m. ievadīšanas valdekoksiba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 8 stundas.

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētiskos un terapeitiskos pētījumos Dynastat ievadīts ap 335 gados vecākiem (65–96 gadus veciem) pacientiem. Veseliem, gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar veseliem jauniem cilvēkiem ir mazāks šķietamais perorālais valdekoksiba klīrenss, tādēļ viņiem ir aptuveni par 40% augstāka ekspozīcija plazmā (AUC). Pārēķinot devu uz ķermeņa svaru, valdekoksiba ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā gados vecākām sievietēm bija par 16% augstāka nekā gados vecākiem vīriešiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem pēc 20 mg Dynastat ievadīšanas vēnā, tas ātri tika izvadīts no plazmas. Tā kā valdekoksiba izvadīšana caur nierēm tā eliminācijai nav būtiska, tad pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem un hemodializētiem pacientiem netika konstatētas būtiskas novirzes valdekoksiba klīrensā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nemainās ne ātrums, ne apjoms, kādā parekoksibs pārvēršas par valdekoksibu. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 7–9) ārstēšana jāsāk ar pusi no parastās ieteicamās Dynastat devas un maksimālā dienas deva jāsamazina līdz 40 mg, jo konstatēts, ka šiem pacientiem valdekoksiba daudzums asinīs ir vairāk nekā divas reizes palielināts (130%). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti, tāpēc Dynastat lietošana pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti, izmantojot devas, kas 2 reizes pārsniedz maksimālo devu cilvēkam, neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr atkārtotu devu toksiskuma pētījumos suņiem un žurkām valdekoksiba (parekoksiba aktīvā metabolīta) kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 0,8 reizes lielāka nekā gados vecākiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo terapeitisko devu – 80 mg dienā. Lielāku devu lietošana pasliktināja ādas infekciju norisi un aizkavēja ādas sadzīšanu, kas, iespējams, ir ar COX-2 inhibīciju saistīts efekts.

Reproduktīvās toksicitātes pārbaudēs devas, kas nebija toksiskas trušu mātītēm, radīja dīgļu pastiprinātu bojāeju pēc implantācijas, rezorbēšanās gadījumu skaita pieaugumu un augļu

nepietiekamu pieņemšanos svarā. Žurkām parekoksiba ietekme uz tēviņu un mātišu auglību netika konstatēta.

Parekoksiba ietekme vēlīnā grūsnības, kā arī prenatalā un postnatalā periodā nav vērtēta.

Pēc vienas, atsevišķas parekoksiba devas i.v. ievadīšana žurkām zīdīšanas periodā parekoksiba, valdekoksiba un valdekoksiba aktīvā metabolīta koncentrācija pienā bija tikpat augsta kā mātītes plazmā.

Parekoksiba kancerogēnās īpašības nav pārbaudītas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nātrija hidroģēnfosfāts

Fosforskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai).

Šķīdinātājs

Nātrija hlorīds

Sālsskābe vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Dynastat un opioīdus nedrīkst ievadīt kopā vienā šļircē.

Ja šķīdināšanai izmanto Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām vai glikozi 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām, parekoksībs nogulsnesies, tādēļ tos **nevar** lietot šķīduma pagatavošanai.

Nav ieteicams izmantot sterilu ūdeni injekcijām, jo iegūtais šķīdums nebūs izotonisks.

Pēc atšķaidīšanas

Dynastat nedrīkst injicēt i.v. sistēmā, ar kuras palīdzību tiek ievadītas jebkuras citas zāles. Pirms un pēc Dynastat injekcijas i.v. sistēma adekvāti jāizskalo ar šķīdumu, kam ir zināma saderība (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Atšķaidītas zāles nav ieteicams ievadīt i.v. sistēmā, pa kuru plūst 50 mg/ml (5%) glikoze Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kas nav minēti 6.6. apakšpunktā, jo tas var izraisīt aktīvās vielas izgulsnēšanos.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatšķaidītu zāļu uzglabāšanas laiks ir 3 gadi.

Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums, ja tas netiek atdzesēts vai sasaldēts, saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 25°C temperatūrā 24 stundas. Tādējādi 24 stundas jāuzskata par pagatavota šķīduma maksimālo uzglabāšanas laiku. Tomēr injicējamo preparātu mikrobiogiskās infekcijas riska dēļ, pagatavotais šķīdums jāizmanto nekavējoties, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un standartiem atbilstošos aseptiskos apstākļos. Ja šādi nosacījumi nav ievēroti, lietotājs pats ir atbildīgs par šķīduma glabāšanas ilgumu un apstākļiem, taču ievadīšanu nevajadzētu atlikt vairāk nekā par 12 stundām 25°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Parekoksiba nātrija sāls flakoni

I klases bezkrāsaina stikla flakons (5 ml) ar butilgumijas aizbāzni, ko nosedz alumīnija uzmava ar noņemamu polipropilēna vāciņu violetā krāsā.

Šķīdinātāja ampulas

2 ml ampula: bezkrāsains, neitrāls I klases stikls.

Dynastat tiek izlaists sterilā, vienu devu saturošā flakonā komplektā ar 2 ml ampulu, kura satur 2 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma (iepakojuma lielumus skatīt tālāk).

Iepakojuma lielumi

1 + 1 iepakojums: 1 flakons ar pulveri un 1 ampula ar šķīdinātāju.

3 + 3 iepakojums: satur 3 flakonus ar pulveri un 3 ampulas ar šķīdinātāju.

5 + 5 iepakojums: satur 5 flakonus ar pulveri un 5 ampulas ar šķīdinātāju.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas Dynastat ir jāšķīdina. Dynastat nesatur konservantus. Šīm zālēm ir nepieciešama aseptiska lietošanas tehnika.

Šķīduma pagatavošanai izmantojamie šķīdinātāji

Dynastat 40 mg aseptiskos apstākļos jāizšķīdina 2 mililitros 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma.

Vienīgie citi pieļaujamie šķīdinātāji ir:

- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām,
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām.

Šķīduma pagatavošanas process

Liofilizētais parekoksibs jāšķīdina aseptiskos apstākļos.

Noņemiet violeto vāciņu, lai būtu redzama parekoksiba 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centrālā daļa. Ar sterilu adatu un šļirci ievielciet no ampulas šļircē apmēram 2 ml šķīdinātāja, pēc tam izduriat adatu cauri parekoksiba 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centram un ievadiet tajā šķīdinātāju. Saudzīgi virpinot flakonu pirkstos, pilnībā izšķīdiniet pulveri un vizuāli pārbaudiet šķīdumu pirms lietošanas. Šļircē jāieviek viss flakona saturs, jo tas paredzēts vienai lietošanas reizei.

Pēc izšķīdināšanas jābūt dzidram šķīdumam. Pirms lietošanas pagatavotais Dynastat šķīdums jāpārbauda vizuāli, vai šķīdumā nav redzamas atsevišķas daļiņas un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā redzamas neizšķīdušas daļiņas. Dynastat šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā pēc tā pagatavošanas (skatīt 6.3. apakšpunktu), vai tas jāiznīcina.

Pagatavotais šķīdums ir izotonisks.

I.v. sistēmas šķīduma saderība

Pēc izšķīdināšanas kādā no ieteiktiem šķīdinātājiem Dynastat drīkst injicēt **tikai** i.v. vai i.m., vai arī i.v. sistēmā, ar kuru pacientam tiek ievadīts:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām; vai
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/006-008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 22. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 24. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 40 mg flakoni

KASTĪTES TEKSTS – EU/1/02/209/005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
parecoxib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Katri 2 mililitri pagatavotā šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, fosforskābi un nātrija hidroksīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties (24 stundu laikā pēc pagatavošanas aseptiskos apstākļos), to nedrīkst atdzesēt vai sasaldēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Sīkāku informāciju par zāļu uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dynastat 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE: 40 mg

FLAKONA ETIĶETES TEKSTS – EU/1/02/209/005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Dynastat 40 mg pulveris injekcijām
parecoxib
i.v./i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

KASTĪTES TEKSTS – EU/1/02/209/006

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
parecoxib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Katri 2 mililitri pagatavotā šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, fosforskābi un nātrija hidroksīdu.

2 ml šķīdinātāja ampula satur nātrija hlorīdu, sālskābi, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons un 1 šķīdinātāja ampula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties (24 stundu laikā pēc pagatavošanas aseptiskos apstākļos),

to nedrīkst atdzesēt vai sasaldēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Sīkāku informāciju par zāļu uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynastat 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

KASTĪTES TEKSTS – EU/1/02/209/007

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
parecoxib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Katri 2 mililitri pagatavotā šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, fosforskābi un nātrija hidroksīdu.

2 ml šķīdinātāja ampula satur nātrija hlorīdu, sālskābi, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

3 flakoni un 3 šķīdinātāja ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties (24 stundu laikā pēc pagatavošanas aseptiskos apstākļos),

to nedrīkst atdzesēt vai sasaldēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Sīkāku informāciju par zāļu uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynastat 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

KASTĪTES TEKSTS – EU/1/02/209/008

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynastat 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
parecoxib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Katri 2 mililitri pagatavotā šķīduma satur 40 mg parekoksiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, fosforskābi un nātrija hidroksīdu.

2 ml šķīdinātāja ampula satur nātrija hlorīdu, sālskābi, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

5 flakoni un 5 šķīdinātāja ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Paredzēts tikai vienai lietošanas reizei.

Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties (24 stundu laikā pēc pagatavošanas aseptiskos apstākļos),

to nedrīkst atdzesēt vai sasaldēt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Sīkāku informāciju par zāļu uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/209/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynastat 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE: 40 mg

FLAKONA ETIĶETES TEKSTS - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 and EU/1/02/209/008

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Dynastat 40 mg pulveris injekcijām
parecoxib
i.v./i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ŠĶĪDINĀTĀJA AMPULAS ETIĶETE: 2 ml

AMPULAS ETIĶETES TEKSTS – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 un EU/1/02/209/008

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums

2. LIETOŠANAS VEIDS

Dynastat 40 mg šķīdināšanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dynastat 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai parecoxib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dynastat un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dynastat lietošanas
3. Kā lietot Dynastat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dynastat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dynastat un kādam nolūkam tās lieto

Dynastat satur aktīvo vielu parekoksibu.

Dynastat lieto īslaicīgai pēcoperāciju sāpju remdēšanai pieaugušajiem. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par COX-2 inhibitoriem (t.i. saīsināts *ciklooksigenāzes-2 inhibitoru* apzīmējums). Sāpes un pietūkumu reizēm izraisa organismā esošas vielas, kuras sauc par *prostaglandīniem*. Dynastat samazina šo prostaglandīnu daudzumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Dynastat lietošanas

Nelietojiet Dynastat šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret parekoksibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir bijusi nopietna alerģiska reakcija (īpaši nopietna ādas reakcija) pret jebkurām zālēm,
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret zālēm, ko sauc par sulfonamīdiem (piem., dažas antibiotikas, ko lieto infekciju ārstēšanai),
- ja Jums pašlaik ir kuņģa vai zarnu čūla vai kuņģa vai zarnu asiņošana,
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai kādu citu NSPL (piemēram, ibuprofēnu), vai pret COX-2 inhibitoriem. Reakcija varēja izpausties kā sēkšana (bronhospazma), stipri aizlikts deguns, ādas nieze, izsitumi vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, vai arī cita veida alerģiska reakcija, kā deguna polipu izveidošanās pēc šo zāļu lietošanas,
- ja esat vairāk nekā 6. grūtniecības mēnesī,
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jums ir zarnu iekaisums (čūlainais kolīts vai Krona slimība),
- ja Jums ir sirds mazspēja,
- ja Jums ir paredzēta sirds operācija vai artēriju operācija (ieskaitot jebkuru koronārās artērijas procedūru),
- ja Jums zināma sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība, piemēram, ja Jums ir bijusi sirdslēkme, insults, mikro-insults (TIL) vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostošanās, vai operācija nosprostošuma likvidēšanai vai šunta uzlikšana,
- ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar asins cirkulāciju (perifēro artēriju slimība).

Ja kāds no šiem apgalvojumiem attiecas uz Jums, zāles Jums nedrīkst ievadīt. **Nekavējoties pasakiet par to ārstam vai medmāsai.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nelietojiet Dynastat, ja Jums pašlaik ir kuņģa vai zarnu čūla, vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Nelietojiet Dynastat, ja Jums ir smaga aknu slimība.

Pirms Dynastat lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu:

- ja Jums agrāk ir bijusi čūla, asiņošana vai kuņģa-zarnu trakta perforācija,
- ja Jums agrāk ir bijušas ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, nātrene, pūtītes, čūlas, sarkanas svītras), lietojot jebkādas zāles,
- ja Jūs lietojat acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai kādu citu NSPIL (piem., ibuprofēnu),
- ja Jūs smēķējat vai lietojat alkoholu,
- ja Jums ir diabēts,
- ja Jums ir stenokardija, asins recēšanas problēmas, augsts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis,
- ja Jūs lietojat kādu līdzekli trombozes profilaksei,
- ja Jums ir šķidruma aizture (*tūska*),
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība,
- ja Jūs esat dehidratēts – tas iespējams, ja ir bijusi caureja vai vemšana, vai nespējat neko iedzert,
- ja Jums ir infekcija, jo Dynastat var maskēt drudzi (kas ir infekcijas pazīme),
- ja Jūs lietojat zāles, lai samazinātu asins recēšanu (piem., varfarīnu/varfarīna tipa antikoagulantus vai jaunākās paaudzes zāles pret asins sabiezēšanu, piemēram, apiksabānu, dabigatrānu un rivaroksabānu),
- ja Jūs lietojat kortikosteroīdu grupas līdzekļus (piemēram, prednizonu),
- ja Jūs lietojat zāles, ko izmanto depresijas ārstēšanai un kuras sauc par selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (piemēram, sertralīnu).

Dynastat var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos vai pasliktināt jau esošu augstu asinsspiedienu, kā rezultātā var palielināties ar sirds stāvokli saistītās blakusparādības. Jūsu ārsts var vēlēt veikt asinsspiediena kontroli Dynastat lietošanas laikā.

Lietojoš Dynastat, var rasties potenciāli dzīvībai bīstami ādas izsitumi. Parādoties pirmajiem ādas izsitumiem, novērojot čūlu veidošanos vai izteiktu ādas lobīšanos, vai arī citas paaugstinātas jutības pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc. Ja Jums rodas izsitumi, citas ādas vai gļotādas (piemēram, vaigu vai lūpu iekšpusē) izmaiņas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pastāstiet viņam, ka lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži

Dynastat nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Dynastat

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažreiz zāles var savstarpēji mijiedarboties. Tādēļ ārstam var nākties samazināt Dynastat vai citu līdzekļu lietošanu, vai arī izvēlēties Jums citas zāles. Sevišķi svarīgi informēt ārstu, ja tiek lietotas šādas zāles:

- acetilsalicilskābe (aspirīns) vai kādas citas pretiekaisuma zāles;
- flukonazols – lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- AKE inhibitori, angiotenzīna II inhibitori, bēta blokatori un diurētiskie līdzekļi - lieto paaugstināta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai;
- ciklosporīns vai takrolīms – lieto pēc orgānu pārstādīšanas;

- varfarīns – vai citas varfarīna tipa zāles pret trombu veidošanos, tajā skaitā skaitā jaunākās paaudzes zāles, piemēram, apiksabāns, dabigatrāns un rivaroksabāns;
- litijs – lieto depresijas ārstēšanai;
- rifampicīns – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- pretaritmijas līdzekļi – lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- fenitoīns vai karbamazepīns – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- metotreksāts – lieto reimatoīdā artrīta un vēža ārstēšanai;
- diazepāms – lieto kā nomierinošu līdzekli un trauksmes ārstēšanai;
- omeprazols – lieto čūlu ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Dynastat nedrīkst lietot grūtniecības pēdējos 3 mēnešos, jo tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai radīt traucējumus dzemdībās. Tas var izraisīt nieru un sirdsdarbības traucējumus Jūsu nedzimušajam bērnam. Tas var ietekmēt Jūsu un Jūsu bērna noslieci uz asiņošanu un aizkavēt vai pagarināt dzemdības. Dynastat nedrīkst lietot pirmajos 6 grūtniecības mēnešos, ja vien tas nav absolūti nepieciešams un to nav ieteicis ārsts. Ja Jums ir nepieciešama ārstēšana šajā periodā vai laikā, kad plānojat grūtniecību, jālieto pēc iespējas mazāka deva un pēc iespējas īsāku laika periodu. Ja Dynastat lieto ilgāk par dažām dienām no 20. grūtniecības nedēļas, tas var izraisīt nieru darbības traucējumus vēl nedzimušajam bērnam, kas, savukārt, izraisa zemu amnija šķidrums līmeni, kas ieskauj bērnu (oligohidramniju), vai asinsvada sašaurināšanos (*ductus arteriosus*) bērna sirdī. Ja Jums nepieciešama ārstēšana ilgāk par dažām dienām, ārsts var ieteikt papildu uzraudzību.
- **Ja Jūs barojat bērnu ar krūti**, Jums nedrīkst ievadīt Dynastat, jo neliels daudzums Dynastat izdalīsies Jūsu pienā.
- NSPIL – arī Dynastat – lietošana var apgrūtināt grūtniecības iestāšanos. Ja plānojat grūtniecību vai ja Jums ir problēmas ar bērna ieņemšanu, Jums tas jāpastāsta savam ārstam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc zāļu injekcijas sajūtat apreibumu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus tikmēr, kamēr tas pāriet.

Dynastat satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dynastat

Dynastat Jums injicēs ārsts vai medmāsa. Pirms injicēšanas pulveri izšķīdinās, un tad šķīdumu ievadīs vēnā vai muskulī. Injekciju var veikt strauji un tieši vēnā vai intravenozā sistēmā, vai lēnām un dziļi muskulī. Dynastat Jūs saņemsit īslaicīgi un tikai sāpju remdēšanai.

Parastā sākuma deva ir 40 mg.

Jums var ievadīt vēl vienu devu – vai nu 20 mg, vai 40 mg – 6–12 stundas pēc pirmās devas.

Jums neievadīs vairāk par 80 mg 24 stundu laikā.

Dažiem cilvēkiem var tikt ievadītas mazākas devas

- cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem,
- cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem,
- par 65 gadiem vecākiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 50 kg,
- cilvēkiem, kuri lieto flukonazolu.

Ja Dynastat tiek lietots vienlaicīgi ar stipriem pretsāpju līdzekļiem (saukti par opioīdu analgētiķiem), piemēram, morfiju, Dynastat devām jābūt tādām pašām, kā iepriekš norādīts.

Ja Jums tiek ievadīts Dynastat vairāk nekā noteikts, Jums var rasties blakusparādības, kādas ziņotas, lietojot zāles ieteicamās devās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Dynastat un nekavējoties izstāstiet savam ārstam:

- ja Jums uz jebkuras ķermeņa daļas parādās izsitumi vai čūlas (piemēram, uz ādas, mutē, acīs, uz sejas, lūpām vai mēles) vai attīstās jebkuras alerģiskas reakcijas pazīmes tādas kā ādas izsitumi, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var radīt sēkšanu, elpošanas vai rīšanas grūtības (iespējams letāls iznākums) - tās tiek novērotas **reti**;
- ja Jums ir ādas pietūkums, čūlu veidošanās vai ādas lobīšanās - rašanās biežums nav zināms;
- ādas reakcijas var būt jebkurā laikā, bet visbiežāk tās parādās pirmajā ārstēšanas mēnesī; salīdzinot ar citiem COX-2 inhibitoriem, ziņojumu skaits par šādiem gadījumiem ir lielāks pacientiem, kuri ārstēti ar valdekoksibu- parekoksibam radniecīgām zālēm;
- ja Jums ir dzelte (ja āda vai acu baltumi kļūst dzelteni);
- ja Jums ir jebkādas kuņģa vai zarnu asiņošanas pazīmes, kā melnas fēces, vai tās ir ar asins piejaukumu, vai arī vemšana ar asinīm.

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Slikta dūša (sajūta, ka neesat vesels)

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Izmaiņas Jūsu asinsspiedienā (paaugstināts vai pazemināts)
- Var sākt sāpēt mugura
- Var pietūkt potītes, kājas vai pēdas (šķidruma aizture)
- Jūs varat just notirpumu- Jūsu ādai var zust jutība pret sāpēm un pieskārieniem
- Jums var rasties vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, vēdera uzpūšanās un pastiprināta gāzu izdalīšanās
- Analīzēs var konstatēt nieru darbības traucējumus
- Jūs varat justies uzbudināts vai Jums var būt grūti aizmigt
- Reibonis
- Pastāv anēmijas risks- izmaiņas sarkanajos asins ķermenīšos pēc operācijas, kas var izraisīt nogurumu un elpas trūkumu
- Jums var rasties sāpes kaklā vai apgrūtināta elpošana (īsa elpa)
- Jums var sākt niezēt āda
- Var samazināties urīna daudzums
- „Sausā alveola”- iekaisums un sāpes pēc zoba ekstrakcijas
- Pastiprināta svīšana
- Zems kālija līmenis asins analīzēs

Retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Sirdslēkme
- Pastāv cerebrovaskulāro slimību risks, piemēram, insults vai īslaicīga išēmiska lēkme (īslaicīga samazināta asins pieplūdes smadzenēm)/ minitrieka vai stenokardija, vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostojums
- Trombi plaušās
- Jau esoša paaugstināta asinsspiediena paaugstināšanās

- Čūlas gremošanas traktā, hronisks kuņģa skābes reflukss
- Sirds var sisties lēnāk
- Zems asinsspiediens, pieceļoties kājās
- Asins analīzēs var atklāties aknu darbības traucējumi
- Jums var viegli rasties zilumi, jo ir zems trombocītu skaits asinīs
- Var inficēties ķirurģiskās brūces, neparasti izdalījumi no ķirurģiskām brūcēm
- Ādas krāsas maiņa vai zilumu parādīšanās
- Apgrūtināta ādas dzīšana pēc operācijām
- Augsts cukura līmenis asins analīzēs
- Sāpes injekcijas vietā vai reakcija injekcijas vietā
- Izsitumi vai piepacelti niezoši izsitumi (nātrene)
- Anoreksija (apetītes zudums)
- Sāpes locītavās
- Paaugstināts enzīmu līmenis asinsanalīžu rezultātos, kas norāda uz sirds, smadzeņu vai muskuļu šūnu bojājumu vai ietekmēšanu
- Sausa mute
- Muskuļu vājums
- Sāpes ausīs
- Neparastas skaņas vēderā

Reti: var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem

- Akūta nieru mazspēja
- Hepatīts (aknu iekaisums)
- Iekaisums barības vadā (ezofagīts)
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (var izraisīt sāpes kuņģī)

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Kolapss, ko izraisa stipra asinsspiediena pazemināšanās
- Sirds mazspēja
- Nieru mazspēja
- Paātrināta vai neregulāra sirds darbība
- Elpas trūkums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dynastat

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādītas uz kastītes un flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms izšķērdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Dynastat iesaka izlietot pēc iespējas drīzāk pēc tā izšķērdināšanas, lai gan to var uzglabāt, ja tiek stingri ievēroti šīs lietošanas instrukcijas beigās minētie norādījumi.

Injekciju šķīdumam jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Ja injekciju šķīdumā redzamas **atsevišķas daļiņas**, kā arī tad, ja pulveris vai šķīdums mainījis krāsu, šķīdumu nedrīkst lietot.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dynastat satur

- Aktīvā viela ir parekoksibs (parekoksiba nātrijs sāls veidā). Katrs flakons satur 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrijs sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja, parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Pēc izšķīdināšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrijs hlorīda šķīdumā, vienā flakonā Dynastat ir ap 0,44 mEq nātrijs.
- Citas sastāvdaļas ir:

Nātrijs hidroģēnfosfāts;
Fosforskābe un/vai nātrijs hidroksīds (pH korekcijai).

Dynastat ārējais izskats un iepakojums

Dynastat ir balts vai gandrīz balts pulveris.
Pulveris iepakots I klases bezkrāsaina stikla flakonā (5 ml) ar aizbāzni, ko nosedz alumīnija uzdeva ar noņemamu plastmasas vāciņu violetā krāsā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija

Ražotājs: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <MM/CC> <CC>gada mēnesis}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Devas. Ieteicamā deva ir 40 mg intravenozi (i.v.) vai intramuskulāri (i.m.), turpmāk pa 20 mg vai 40 mg ik pēc 6 līdz 12 stundām, nepārsniedzot devu 80 mg dienā. I.v. bolus veidā var ievadīt strauji un tieši vēnā vai iepriekš pievienotā i.v. sistēmā. I.m. injekcija jāveic lēni un dziļi muskulī.

Ir ierobežota klīniskā pieredze Dynastat lietošanā ilgāk par trīs dienām.

Tā kā ciklooksigenāzes-2 (COX-2) specifisko inhibitoru kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, jālieto pēc iespējas mazāka efektīvā deva visīsāko iespējamo terapijas laiku.

Parekoksība pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagas hipotensijas gadījumiem īsi pēc parekoksība ievadīšanas. Dažos gadījumos citi anafilakses simptomi netika novēroti. Ārstam jābūt sagatavotam smagas hipotensijas ārstēšanai.

Zāles ievada intramuskulāras (i.m.) vai intravenozas (i.v.) injekcijas veidā. I.m. injekcija jāizdara lēni un dziļi muskulī. I.v. *bolus* veidā var ievadīt strauji un tieši vēnā vai iepriekš pievienotā i.v. sistēmā.

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija (piemēram, intraartikulāra, intratekāla ievadīšana), nav pētīti, un tos nedrīkst izmantot.

Šķīdinātāji šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm. Šķīduma pagatavošanai drīkst izmantot tikai vienu no šādiem šķīdinātājiem:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām.

Šķīdināšanai nedrīkst izmantot šādus šķīdumus

- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām vai glikoze 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām var radīt parekoksība šķīduma izgulsnēšanos.
- Sterila ūdens injekcijām lietošana nav ieteicama, jo šāds šķīdums **nav** izotonisks.

Šķīduma pagatavošanas process

Liofilizētais parekoksibs (parekoksība nātrija sāls) jāšķīdina aseptiskos apstākļos.

40 mg flakons: noņemiet violeto vāciņu, lai būtu redzama parekoksība 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centrālā daļa. Ar sterilu adatu un šļirci no ampulas šļircē ievielciet 2 ml pieļaujamā šķīdinātāja, pēc tam izduriet adatu cauri parekoksība 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centram un ievadiet tajā šķīdinātāju.

Pilnībā izšķīdiniet pulveri, saudzīgi virpinot flakonu pirkstos, un šķīdumu pirms preparāta ievadīšanas vizuāli pārbaudiet.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas mainījis krāsu, ir duļķains, vai tajā redzamas neizšķīdušas daļiņas.

Šļircē jāieviek viss flakona saturs, kas paredzēts vienai lietošanas reizei. Ja ir nepieciešama deva, kas mazāka par 40 mg, atlikušais zāļu daudzums jāiznīcina.

I.v. sistēmas saderība

Dynastat šķīduma veidā kombinējot ar citiem medicīniskiem līdzekļiem var novērot nogulšņu veidošanos, tāpēc Dynastat nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm, arī atšķaidīšanas vai injekcijas laikā. Tiem pacientiem, kuriem vienā i.v. sistēmā jāievada citi medicīniski līdzekļi, pirms un pēc Dynastat injekcijas sistēma adekvāti jāizskalo ar saderīgu šķīdumu.

Pēc izšķīdināšanas kādā no ieteiktiem šķīdinātājiem Dynastat drīkst injicēt tikai i.v. vai i.m. vai tādā i.v. infūzijas sistēmā, ar kuru pacientam tiek ievadīts:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums, injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām;
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām.

Nerekomendē ievadīt atšķaidītas zāles i.v. sistēmā, ar kuru tiek ievadīta glikoze 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kas nav nosaukti šajā apakšpunktā, jo tas var radīt šķīduma izgulsnēšanos.

Šķīdums ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei, to nedrīkst glabāt ledusskapī vai saldētavā.

Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums, ja tas netiek atdzesēts vai sasaldēts, saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 25°C temperatūrā 24 stundas. Tādējādi 24 stundas jāuzskata par pagatavota šķīduma maksimālo uzglabāšanas laiku. Tomēr injicējamo preparātu mikrobiogiskās infekcijas riska dēļ, pagatavotais šķīdums jāizmanto nekavējoties, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un standartiem atbilstošos aseptiskos apstākļos. Ja šādi nosacījumi nav ievēroti, lietotājs pats ir atbildīgs par šķīduma glabāšanas ilgumu un apstākļiem, taču ievadīšanu nevajadzētu atlikt vairāk kā par 12 stundām 25°C temperatūrā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Dynastat 40 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai parecoxib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dynastat un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dynastat lietošanas
3. Kā lietot Dynastat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dynastat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dynastat un kādam nolūkam tās lieto

Dynastat satur aktīvo vielu parekoksibu.

Dynastat lieto īslaicīgai pēcooperāciju sāpju remdēšanai pieaugušajiem. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par COX-2 inhibitoriem (t.i. saīsināts *ciklooksigenāzes-2 inhibitoru* apzīmējums). Sāpes un pietūkumu reizēm izraisa organismā esošas vielas, kuras sauc par *prostaglandīniem*. Dynastat samazina šo prostaglandīnu daudzumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Dynastat lietošanas

Nelietojiet Dynastat šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret parekoksibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir bijusi nopietna alerģiska reakcija (īpaši nopietna ādas reakcija) pret jebkurām zālēm,
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret zālēm, ko sauc par sulfonamīdiem (piem., dažas antibiotikas, ko lieto infekciju ārstēšanai),
- ja Jums pašlaik ir kuņģa vai zarnu čūla vai kuņģa vai zarnu asiņošana,
- ja Jums bijusi alerģiska reakcija pret acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai kādu citu NSPL (piemēram, ibuprofēnu), vai pret COX-2 inhibitoriem. Reakcija varēja izpausties kā sēkšana (bronhospazma), stipri aizlikts deguns, ādas nieze, izsitumi vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, vai arī cita veida alerģiska reakcija, kā deguna polipu izveidošanās pēc šo zāļu lietošanas,
- ja esat vairāk nekā 6. grūtniecības mēnesī,
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jums ir zarnu iekaisums (čūlainais kolīts vai Krona slimība),
- ja Jums ir sirds mazspēja,
- ja Jums ir paredzēta sirds operācija vai artēriju operācija (ieskaitot jebkuru koronārās artērijas procedūru),
- ja Jums zināma sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība, piemēram, ja Jums ir bijusi sirdslēkme, insults, mikro-insults (TIL) vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostojums, vai operācija nosprostojuma likvidēšanai vai šunta uzlikšana,
- ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar asins cirkulāciju (perifēro artēriju slimība).

Ja kāds no šiem apgalvojumiem attiecas uz Jums, zāles jums nedrīkst ievadīt. **Nekavējoties pasakiet par to ārstam vai medmāsai.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nelietojiet Dynastat, ja Jums pašlaik ir kuņģa vai zarnu čūla, vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Nelietojiet Dynastat, ja Jums ir smaga aknu slimība.

Pirms Dynastat lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu:

- ja Jums agrāk ir bijusi čūla, asiņošanas vai kuņģa-zarnu trakta perforācija,
- ja Jums agrāk ir bijušas ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, nātrene, pūtītes, čūlas, sarkanas svītras), lietojot jebkādas zāles,
- ja Jūs lietojat acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai kādu citu NSPIL (piem., ibuprofēnu),
- ja Jūs smēķējat vai lietojat alkoholu,
- ja Jums ir diabēts,
- ja Jums ir stenokardija, asins recēšanas problēmas, augsts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis,
- ja Jūs lietojat kādu līdzekli trombozes profilaksei,
- ja Jums ir šķidruma aizture (*tūska*),
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība,
- ja Jūs esat dehidratēts – tas iespējams, ja ir bijusi caureja vai vemšana, vai nespējat neko iedzert,
- ja Jums ir infekcija, jo Dynastat var maskēt drudzi (kas ir infekcijas pazīme),
- ja Jūs lietojat zāles, lai samazinātu asins recēšanu (piem., varfarīnu/varfarīna tipa antikoagulantus vai jaunākās paaudzes zāles pret asins sabiezēšanu, piemēram, apiksabānu, dabigatrānu un rivaroksabānu),
- ja Jūs lietojat zāles kortikosteroīdu grupas līdzekļus (piemēram, prednizonu),
- ja Jūs lietojat zāles, ko izmanto depresijas ārstēšanai un kuras sauc par selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (piemēram, sertralīnu).

Dynastat var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos vai pasliktināt jau esošu augstu asinsspiedienu, kā rezultātā var palielināties ar sirds stāvokli saistītās blakusparādības. Jūsu ārsts var vēlēties veikt asinsspiediena kontroli Dynastat lietošanas laikā.

Lietojot Dynastat, var rasties potenciāli dzīvībai bīstami ādas izsitumi. Parādoties pirmajiem ādas izsitumiem, novērojot čūlu veidošanos vai izteiktu ādas lobīšanos, vai arī citas paaugstinātas jutības pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc. Ja Jums rodas izsitumi, citas ādas vai gļotādas (piemēram, vaigu vai lūpu iekšpusē) izmaiņas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pastāstiet viņam, ka lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži

Dynastat nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Dynastat

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažreiz zāles var savstarpēji mijiedarboties. Tādēļ ārstam var nākties samazināt Dynastat vai citu līdztekus lietoto zāļu devas, vai arī izvēlēties Jums citas zāles. Sevišķi svarīgi informēt ārstu, ja tiek lietotas šādas zāles:

- acetilsalicilskābe (aspirīns) vai kādas citas pretiekaisuma zāles;
- flukonazols – lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- AKE inhibitori, angiotensīna II inhibitori, bēta blokatori un diurētiskie līdzekļi - lieto paaugstināta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai;
- ciklosporīns vai takrolīms – lieto pēc orgānu pārstādīšanas;
- varfarīns – vai citas varfarīna tipa zāles pret trombu veidošanos, tajā skaitā skaitā jaunākās paaudzes zāles, piemēram, apiksabāns, dabigatrāns un rivaroksabāns;
- litījs – lieto depresijas ārstēšanai;

- rifampicīns – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- pretaritmijas līdzekļi – lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- fenitoīns vai karbamazepīns – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- metotreksāts – lieto reimatoīdā artrīta un vēža ārstēšanai;
- diazepāms – lieto kā nomierinošu līdzekli un trauksmes ārstēšanai;
- omeprazols – lieto čūlu ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Dynastat nedrīkst lietot grūtniecības pēdējos 3 mēnešos, jo tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai radīt traucējumus dzemdībās. Tas var izraisīt nieru un sirdsdarbības traucējumus Jūsu nedzimušajam bērnam. Tas var ietekmēt Jūsu un Jūsu bērna noslieci uz asiņošanu un aizkavēt vai pagarināt dzemdības. Dynastat nedrīkst lietot pirmajos 6 grūtniecības mēnešos, ja vien tas nav absolūti nepieciešams un to nav ieteicis ārsts. Ja Jums ir nepieciešama ārstēšana šajā periodā vai laikā, kad plānojat grūtniecību, jālieto pēc iespējas mazāka deva un pēc iespējas īsāku laika periodu. Ja Dynastat lieto ilgāk par dažām dienām no 20. grūtniecības nedēļas, tas var izraisīt nieru darbības traucējumus vēl nedzimušajam bērnam, kas, savukārt, izraisa zemu amnija šķidruma līmeni, kas ieskauj bērnu (oligohidramniju), vai asinsvada sašaurināšanos (*ductus arteriosus*) bērna sirdī. Ja Jums nepieciešama ārstēšana ilgāk par dažām dienām, ārsts var ieteikt papildu uzraudzību.
- **Ja Jūs barojat bērnu ar krūti**, Jums nedrīkstat ievadīt Dynastat, jo neliels daudzums Dynastat izdalīsies Jūsu pienā.
- NSPIL – arī Dynastat – lietošana var apgrūtināt grūtniecības iestāšanos. Ja plānojat grūtniecību vai ja Jums ir problēmas ar bērna ieņemšanu, Jums tas jāpastāsta savam ārstam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc zāļu injekcijas sajūtat apreibumu vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiēt iekārtas vai mehānismus tikmēr, kamēr tas pāriet.

Dynastat satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Dynastat

Dynastat Jums injicēs ārsts vai medmāsa. Pirms injicēšanas pulveri izšķīdinās, un tad šķīdumu ievadīs vēnā vai muskulī. Injekciju var veikt strauji un tieši vēnā vai intravenozā sistēmā, vai lēnām un dziļi muskulī. Dynastat Jūs saņemsit īslaicīgi un tikai sāpju remdēšanai.

Parastā sākuma deva ir 40 mg.

Jums var ievadīt vēl vienu devu – vai nu 20 mg, vai 40 mg – 6–12 stundas pēc pirmās devas.

Jums neievadīs vairāk par 80 mg 24 stundu laikā.

Dažiem cilvēkiem var tikt ievadītas mazākas devas

- cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem,
- cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem,
- par 65 gadiem vecākiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 50 kg,
- cilvēkiem, kuri lieto flukonazolu.

Ja Dynastat tiek lietots vienlaicīgi ar stipriem pretsāpju līdzekļiem (saukti par opioīdu analgētiķiem), piemēram, morfiju, Dynastat devām jābūt tādām pašām, kā iepriekš norādīts.

Ja Jums tiek ievadīts Dynastat vairāk nekā noteikts, Jums var rasties blakusparādības, kādas ziņotas, lietojot zāles ieteicamās devās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Dynastat un nekavējoties izstāstiet savam ārstam:

- ja Jums uz jebkuras ķermeņa daļas parādās izsitumi vai čūlas (piemēram, uz ādas, mutē, acīs, uz sejas, lūpām vai mēles) vai attīstās jebkuras alerģiskas reakcijas pazīmes tādas kā ādas izsitumi, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var radīt sēkšanu, elpošanas vai rīšanas grūtības (iespējams letāls iznākums) - tās tiek novērotas **reti**;
- ja Jums ir ādas pietūkums, čūlu veidošanās vai ādas lobīšanās - rašanās biežums nav zināms;
- ādas reakcijas var būt jebkurā laikā, bet visbiežāk tās parādās pirmajā ārstēšanas mēnesī; salīdzinot ar citiem COX-2 inhibitoriem, ziņojumu skaits par šādiem gadījumiem ir lielāks pacientiem, kuri ārstēti ar valdekoksibu- parekoksibam radniecīgām zālēm;
- ja Jums ir dzelte (ja āda vai acu baltumi kļūst dzeltenīgi);
- ja Jums ir jebkādas kuņģa vai zarnu asiņošanas pazīmes, kā melnas fēces, vai tās ir ar asins piejaukumu, vai arī vemšana ar asinīm.

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Slikta dūša (sajūta, ka neesat vesels)

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Izmaiņas Jūsu asinsspiedienā (paaugstināts vai pazemināts)
- Var sākt sāpēt mugura
- Var pietūkt potītes, kājas vai pēdas (šķidruma aizture)
- Jūs varat just notirpumu- Jūsu ādai var zust jutība pret sāpēm un pieskārieniem
- Jums var rasties vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējums, vēdera uzpūšanās un pastiprināta gāzu izdalīšanās
- Analīzēs var konstatēt nieru darbības traucējumus
- Jūs varat justies uzbudināts vai Jums var būt grūti aizmigt
- Reibonis
- Pastāv anēmijas risks- izmaiņas sarkanajos asinīs ķermenīšos pēc operācijas, kas var izraisīt nogurumu un elpas trūkumu
- Jums var rasties sāpes kaklā vai apgrūtināta elpošana (īsa elpa)
- Jums var sākt niezēt āda
- Var samazināties urīna daudzums
- „Sausā alveola”- iekaisums un sāpes pēc zoba ekstrakcijas
- Pastiprināta svīšana
- Zems kālija līmenis asins analīzēs

Retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Sirdslēkme
- Pastāv cerebrovaskulāro slimību risks, piemēram, insults vai īslaicīga išēmiska lēkme (īslaicīga samazināta asins pieplūdes smadzenēm)/ minitrieka vai stenokardija, vai sirds vai smadzeņu asinsvadu nosprostošanās
- Trombi plaušās
- Jau esoša paaugstināta asinsspiediena paaugstināšanās
- Čūlas gremošanas traktā, hronisks kuņģa skābes reflukss
- Sirds var sisties lēnāk

- Zems asinsspiediens, pieceloties kājās
- Asins analīzēs var atklāties aknu darbības traucējumi
- Jums var viegli rasties zilumi, jo ir zems trombocītu skaits asinīs
- Var inficēties ķirurģiskās brūces, neparasti izdalījumi no ķirurģiskām brūcēm
- Ādas krāsas maiņa vai zilumu parādīšanās
- Apgrūtināta ādas dzīšana pēc operācijām
- Augsts cukura līmenis asins analīzēs
- Sāpes injekcijas vietā vai reakcija injekcijas vietā
- Izsitumi vai piepacelti niezoši izsitumi (nātrene)
- Anoreksija (apetītes zudums)
- Sāpes locītavās
- Paaugstināts enzīmu līmenis asinsanalīžu rezultātos, kas norāda uz sirds, smadzeņu vai muskuļu šūnu bojājumu vai ietekmēšanu
- Sausa mute
- Muskuļu vājums
- Sāpes ausīs
- Neparastas skaņas vēderā

Reti: var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem

- Akūta nieru mazspēja
- Hepatīts (aknu iekaisums)
- Iekaisums barības vadā (ezofagīts)
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (var izraisīt sāpes kuņģī)

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Kolapss, ko izraisa stipra asinsspiediena pazemināšanās
- Sirds mazspēja
- Nieru mazspēja
- Paātrināta vai neregulāra sirds darbība
- Elpas trūkums

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dynastat

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādītas uz kastītes un flakona etiķetes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms izšķīdināšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Dynastat iesaka izlietot pēc iespējas drīzāk pēc tā izšķīdināšanas, lai gan to var uzglabāt, ja tiek stingri ievēroti šīs lietošanas instrukcijas beigās minētie norādījumi. Šķīdumam injekcijām jābūt caurspīdīgam un bezkrāsainam. Ja šķīdumā injekcijām redzamas **atsevišķas daļiņas**, kā arī tad, ja pulveris vai šķīdums mainījis krāsu, šķīdumu nedrīkst lietot.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dynastat satur

- Aktīvā viela ir parekoksibs (parekoksiba nātrija sāls veidā). Katrs flakons satur 40 mg parekoksiba (42,36 mg parekoksiba nātrija sāls veidā). Pēc izšķīdināšanas 2 ml šķīdinātāja, parekoksiba koncentrācija ir 20 mg/ml. Pēc izšķīdināšanas 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā, vienā flakonā Dynastat ir ap 0,44 mEq nātrija.
- Citas sastāvdaļas ir:
Pulveris
Nātrija hidroģēnfosfāts;
Fosforskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai).

Šķīdinātājs
Nātrija hlorīds;
Sālsskābe vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai);
Ūdens injekcijām.

Dynastat ārējais izskats un iepakojums

Dynastat ir balts vai gandrīz balts pulveris.

Pulveris iepildīts I klases bezkrāsaina stikla flakonos (5 ml) ar aizbāzni, ko nosedz alumīnija uzmava ar noņemamu plastmasas vāciņu violetā krāsā.

Šķīdinātājs ir iepildīts bezkrāsaina, neitrāla stikla ampulās (2 ml).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija

Ražotājs: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland 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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/CC}> <{GG}gada mēnesis>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Devas. Ieteicamā deva ir 40 mg intravenozi (i.v.) vai intramuskulāri (i.m.), turpmāk pa 20 mg vai 40 mg ik pēc 6 līdz 12 stundām, nepārsniedzot devu 80 mg dienā. I.v. bolus veidā var ievadīt strauji un tieši vēnā vai iepriekš pievienotā i.v. sistēmā. I.m. injekcija jāveic lēni un dziļi muskulī.

Ir ierobežota klīniskā pieredze Dynastat lietošanā ilgāk par trīs dienām.

Tā kā ciklooksigenāzes-2 (COX-2) specifisko inhibitoru kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, jālieto pēc iespējas mazāka efektīvā deva visīsāko iespējamo terapijas laiku.

Parekoksība pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagas hipotensijas gadījumiem īsi pēc parekoksība ievadīšanas. Dažos gadījumos citi anafilakses simptomi netika novēroti. Ārstam jābūt sagatavotam smagas hipotensijas ārstēšanai.

Zāles ievada intramuskulāras (i.m.) vai intravenozas (i.v.) injekcijas veidā. I.m. injekcija jāizdara lēni un dziļi muskulī. I.v. *bolus* veidā var ievadīt strauji un tieši vēnā vai iepriekš pievienotā i.v. sistēmā.

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija

Citi ievadīšanas veidi, kas nav i.v. vai i.m. injekcija (piemēram, intraartikulāra, intratekāla ievadīšana), nav pētīti, un tos nedrīkst izmantot.

Šķīdinātāji šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm. Šķīduma pagatavošanai drīkst izmantot tikai vienu no šādiem šķīdinātājiem:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām/ infūzijām.

Šķīdināšanai nedrīkst izmantot šādus šķīdumus

- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām vai glikoze 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām var radīt parekoksība šķīduma izgulsnēšanos.
- Sterila ūdens injekcijām lietošana nav ieteicama, jo šāds šķīdums **nav** izotonisks.

Šķīduma pagatavošanas process

Liofilizētais parekoksibs (parekoksība nātrija sāls) jāšķīdina aseptiskos apstākļos.

40 mg flakons: noņemiet violeto vāciņu, lai būtu redzama parekoksība 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centrālā daļa. Ar sterilu adatu un šļirci no ampulas šļircē ievielciet 2 ml pieļaujamā šķīdinātāja, pēc tam izduriet adatu cauri parekoksība 40 mg flakona gumijas aizbāžņa centram un ievadiet tajā šķīdinātāju.

Pilnībā izšķīdiniet pulveri, saudzīgi virpinot flakonu pirkstos, un šķīdumu pirms preparāta ievadīšanas vizuāli pārbaudiet.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas mainījis krāsu, ir duļķains, vai tajā redzamas neizšķīdušas daļiņas.

Šļircē jāieviek viss flakona saturs, kas paredzēts vienai lietošanas reizei. Ja ir nepieciešama deva, kas mazāka par 40 mg, atlikušais zāļu daudzums jāiznīcina.

I.v. sistēmas saderība

Dynastat šķīduma veidā kombinējot ar citiem medicīniskiem līdzekļiem var novērot nogulšņu veidošanos, tāpēc Dynastat nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm, arī atšķaidīšanas vai injekcijas laikā. Tiem pacientiem, kuriem vienā i.v. sistēmā jāievada citi medicīniski līdzekļi, pirms un pēc Dynastat injekcijas sistēma adekvāti jāizskalo ar saderīgu šķīdumu.

Pēc izšķīdināšanas kādā no ieteiktiem šķīdinātājiem Dynastat drīkst injicēt tikai i.v. vai i.m. vai tādā i.v. infūzijas sistēmā, ar kuru pacientam tiek ievadīts:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums, injekcijām/ infūzijām;
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums infūzijām;
- 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām;
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām.

Nerekomendē ievadīt atšķaidītas zāles i.v. sistēmā, ar kuru tiek ievadīta glikoze 50 mg/ml (5%) Ringera-laktāta šķīdumā injekcijām vai citi i.v. šķīdumi, kas nav nosaukti šajā apakšpunktā, jo tas var radīt šķīduma izgulsnēšanos.

Šķīdums ir paredzēts tikai vienai lietošanas reizei, to nedrīkst glabāt ledusskapī vai saldētavā.

Pierādīts, ka pagatavotais šķīdums, ja tas netiek atdzesēts vai sasaldēts, saglabā ķīmisko un fizikālo stabilitāti 25°C temperatūrā 24 stundas. Tādējādi 24 stundas jāuzskata par pagatavota šķīduma maksimālo uzglabāšanas laiku. Tomēr injicējamo preparātu mikrobiogiskās infekcijas riska dēļ, pagatavotais šķīdums jāizmanto nekavējoties, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un standartiem atbilstošos aseptiskos apstākļos. Ja šādi nosacījumi nav ievēroti, lietotājs pats ir atbildīgs par šķīduma glabāšanas ilgumu un apstākļiem, taču ievadīšanu nevajadzētu atlikt vairāk kā par 12 stundām 25°C temperatūrā.