

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dynastat 40 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje parecoxibum 40 mg (ve formě parecoxibum natrium 42,36 mg). Po naředění je koncentrace parecoxibu 20 mg/ml. Dva mililitry naředěného roztoku obsahují parecoxibum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 dávce.

Po naředění roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje přípravek Dynastat přibližně 0,44 mmol sodíku v jedné lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek na injekci).

Bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba pooperační bolesti u dospělých.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor cyklooxygenázy 2 (COX-2) musí vycházet z posouzení celkového rizika každého pacienta (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 40 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Pokud je zapotřebí, je možné podat dalších 20 mg nebo 40 mg každých 6 až 12 hodin, nesmí však být překročena dávka 80 mg/den.

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární riziko specifických inhibitorů COX-2 se může zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutné podávat nejnižší účinnou denní dávku po nejkratší možnou dobu. Klinické zkušenosti s podáváním přípravku Dynastat po dobu delší než 3 dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Souběžná léčba s opioidními analgetiky

Souběžně s parecoxibem je možné užívat opioidní analgetika, dávkování viz výše. V klinických hodnoceních byl parecoxib podáván ve fixních intervalech, přičemž opioidy byly podávány podle potřeby.

Starší pacienti

U starších pacientů (nad 65 let věku) není obvykle nutná úprava dávky. Nicméně u nemocných s hmotností nižší než 50 kg se doporučuje zahájit léčbu s polovinou doporučené denní dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávku snížit na 40 mg (viz bod 5.2).

Jaterní insuficience

Protože nejsou žádné klinické zkušenosti s léčbou pacientů se závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre ≥ 10), použití u těchto pacientů je kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2). U nemocných s mírnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre 5-6) obvykle není nutná úprava dávky. Opatrnosti je třeba při zahájení léčby přípravkem Dynastat u nemocných s jaterní insuficiencí středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9). Doporučuje se zahájit léčbu polovinou doporučené denní dávky a dále snížit maximální denní dávku na 40 mg.

Ledvinná insuficience

U pacientů se závažnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u pacientů, kteří mohou být predisponováni k retenci tekutin, je nutné zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou (20 mg) a u pacienta pečlivě sledovat funkci ledvin (viz body 4.4 a 5.2). Vzhledem k farmakokinetice parekoxibu není nutná úprava dávky u nemocných s renální insuficiencí mírného nebo středního stupně (clearance kreatininu 30-80 ml/min).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost parekoxibu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Proto se použití parekoxibu u těchto pacientů nedoporučuje.

Způsob podání

Intravenózní bolus může být podán rychle a přímo do žíly nebo intravenózním infuzním setem. Intramuskulární injekce se podávají pomalu a hluboko do svalu. Instrukce k nařazení léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Je-li přípravek Dynastat kombinován v roztoku s jinými léčivými přípravky, může dojít k jeho vysrážení. Proto nesmí být přípravek Dynastat během jeho ředění nebo podání mísen s jiným léčivem. Před podáním jiného léčivého přípravku do stejného infuzního setu musí být linka před a po aplikaci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem.

Po nařazení vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Nedoporučuje se podání přípravku Dynastat do infuzní (i.v.) soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktát nebo jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny výše, neboť může dojít k vysrážení.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Alergické lékové reakce jakéhokoliv typu, zvláště kožní reakce jako Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme nebo přecitlivělost na sulfonamidy v anamnéze (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením (GI) ze zažívacího traktu.

Pacienti, u nichž se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSA, včetně inhibitorů COX-2 (cyklooxygenázy-2) objevil bronchospasmus, akutní zánět nosní sliznice, nosní polypy, angioneurotický edém, kopřivka nebo jiné reakce z přecitlivělosti.

Užití u těhotných žen ve třetím trimestru a kojících matek (viz body 4.6 a 5.3).

Pacienti se závažnou jaterní insuficiencí (hladina albuminu v séru < 25 g/l nebo Child-Pugh skóre ≥ 10).

Pacienti se zánětlivým střevním onemocněním.

Pacienti s měštnavým srdečním selháním (NYHA II-IV).

Léčba pooperační bolesti po koronárním arteriálním bypassu (CABG) (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Dynastat byl studován při dentálních, ortopedických a gynekologických operacích (převážně hysterektomiích) a při bypassu koronárních artérií. S jiným typem operací, např. s gastrointestinálními nebo urologickými, jsou jen omezené zkušenosti (viz bod 5.1).

Jiné cesty podání než i.v. nebo i.m. (např. intraartikulární či intratekální) nebyly studovány a neměly by se proto používat.

Vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při podávání vyšších dávek parekoxibu, dalších inhibitorů COX-2 a NSA, musí být pacienti po zvýšení dávky kontrolováni a při chybění vzestupu účinnosti musí být zváženy další terapeutické možnosti (viz bod 4.2). Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Dynastat trvajícím déle než tři dny jsou omezené (viz bod 5.1).

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby parekoxibem.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 dávce, je tedy v podstatě bez sodíku.

Kardiovaskulární

Dlouhodobé užívání inhibitorů COX-2 bylo spojeno se zvýšením rizika kardiovaskulárních a trombotických nežádoucích účinků. Nebyla stanovena přesná výše rizika spojeného s podáním jednorázové dávky, ani nebyla stanovena délka léčby, která by mohla být spojena se zvýšením rizika.

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření), je možné léčit parekoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Pokud jsou u těchto pacientů klinické důkazy zhoršení specifických klinických symptomů, je nutné zavést příslušná opatření a zvážit vysazení parekoxibu. Dynastat byl v oblasti kardiovaskulárních revaskularizačních operačních metod studován pouze u pacientů s koronárním arteriálním bypassem (CABG). Do studií v jiných operačních oblastech než je CABG byli zařazeni pouze pacienti s třídou I-III podle ASA klasifikace (American Society of Anaesthesiology).

Kyselina acetylsalicylová a jiná NSA

Vzhledem k absenci účinku na funkci destiček nepředstavují selektivní inhibitory COX-2 náhradu kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulární tromboembolické choroby. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz bod 5.1). Obezřetnost je nutná při současném podávání přípravku

Dynastat s warfarinem a dalšími perorálními antikoagulancii (viz bod 4.5). Je nutné se vyvarovat souběžné léčbě parekoxibu s jinými NSA, která neobsahují kyselinu acetylsalicylovou.

Přípravek Dynastat může maskovat horečku a další známky zánětu (viz bod 5.1). V ojedinělých případech bylo v souvislosti s léčbou NSA a preklinických studiích s přípravkem Dynastat popsáno zhoršení infekce měkkých tkání (viz bod 5.3). Proto je u chirurgických pacientů léčených přípravkem Dynastat nutné pečlivě sledovat operační rány kvůli příznakům infekce.

Gastrointestinální

U pacientů léčených parekoxibem se vyskytly komplikace v horní části gastrointestinálního (GI) traktu (perforace, vředy nebo krvácení), z nichž některé byly fatální. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s významným rizikem rozvoje gastrointestinálních komplikací při podávání NSA, u starších osob, u pacientů užívajících současně jiná NSA nebo kyselinu acetylsalicylovou, glukokortikoidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, u pacientů požívajících alkohol, případně u pacientů s anamnézou onemocnění gastrointestinálního traktu, jako jsou vředy nebo gastrointestinální krvácení. Existuje další zvýšení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků (vzniku gastrointestinálních vředů nebo jiných gastrointestinálních komplikací), pokud je parekoxib podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou (i při nízkých dávkách).

Kožní reakce

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících parekoxib hlášeny závažné kožní reakce, včetně erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy a Stevens-Johnsonova syndromu (z nichž některé byly fatální). Dále byly při sledování po uvedení přípravku na trh u pacientů užívajících valdekokxib (účinný metabolit parekoxibu) hlášeny fatální případy toxické epidermální nekrolýzy, tyto reakce nelze vyloučit při užívání parekoxibu (viz bod 4.8). Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby.

Pro sledování závažných kožních reakcí je třeba zavést vhodná opatření, např. dodatečné návštěvy pacienta. Pacient musí být poučen, aby lékař okamžitě oznámil jakékoliv nenadálé kožní projevy.

Parekoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti. Závažné kožní reakce se objevily při užívání NSA včetně inhibitorů COX-2, i při užití jiných přípravků. Poměr závažných kožních příhod se však zdá být vyšší u valdekokxibu (účinný metabolit parekoxibu), v porovnání s jinými inhibitory COX-2. Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). I pacienti bez anamnézy alergické reakce na sulfonamidy mohou mít riziko závažných kožních reakcí.

Reakce z přecitlivělosti

Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících valdekokxib a parekoxib hlášeny reakce z přecitlivělosti (anafylaxe a angioedém) (viz bod 4.8). Zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti může být u pacientů s anamnézou alergie na sulfonamidy (viz bod 4.3). Parekoxib musí být vysazen při prvních známkách přecitlivělosti.

Po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy závažné hypotenze, která se vyskytla krátce po aplikaci parekoxibu. Některé z těchto případů nebyly doprovázeny jinými příznaky anafylaxe. Lékař by měl být připraven závažnou hypotenzí léčit.

Retence tekutin a otoky, účinky na ledviny

Podobně jako u dalších léčivých přípravků inhibujících syntézu prostaglandinů, byla u některých pacientů užívajících parekoxib pozorována retence tekutin a otoky. Proto je nutné používat parekoxib s opatrností u pacientů se sníženou funkcí srdce, preexistujícím otokem, nebo dalšími stavy predisponujícími nebo zhoršujícími retenci tekutin, tj. včetně pacientů užívajících diuretika nebo s rizikem hypovolemie. Je-li u těchto pacientů klinicky potvrzeno zhoršení stavu, je nutné přijmout vhodná opatření, včetně vysazení parekoxibu.

Po uvedení přípravku na trh bylo u pacientů užívajících parekoxib hlášeno akutní ledvinné selhání (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že inhibice syntézy prostaglandinů může způsobit zhoršení funkce ledvin a retenci tekutin, je nutné při podávání přípravku Dynastat věnovat zvýšenou pozornost pacientům s renální insuficiencí (viz bod 4.2) nebo hypertenzí, kardiální či hepatální insuficiencí nebo s jinými stavy predisponujícími k retenci tekutin.

Při zahájení léčby přípravkem Dynastat je nutná opatrnost u nemocných s dehydratací. Doporučuje se nejprve nemocného rehydratovat a teprve potom zahájit léčbu přípravkem Dynastat.

Hypertenze

Podobně jako všechna NSA může i parekoxib vést ke vzniku hypertenze nebo zhoršení preexistující hypertenze, které mohou přispět ke zvýšení incidence kardiovaskulárních příhod. Parekoxib by měl být u pacientů s hypertenzí používán s obezřetností. Krevní tlak by měl být pečlivě sledován na začátku i v průběhu léčby parekoxibem. Jestliže dojde k výraznému zvýšení krevního tlaku, měla by být zvážena alternativní léčba.

Porucha funkce jater

Přípravek Dynastat je nutné používat obezřetně u nemocných s poruchou funkce jater středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9, viz bod 4.2).

Použití s perorálními antikoagulancii

Souběžné užívání NSA s perorálními antikoagulancii zvyšuje riziko krvácení. Mezi perorální antikoagulancia patří přípravky warfarinového/kumarinového typu a nová perorální antikoagulancia (např. apixaban, dabigatran a rivaroxaban) (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

U nemocných užívajících warfarin nebo jiná antikoagulancia by měla být monitorována antikoagulační terapie, zvláště během prvních dní po zahájení léčby přípravkem Dynastat, neboť u těchto nemocných je zvýšené riziko krvácivých komplikací. U pacientů užívajících perorální antikoagulancia musí být pečlivě sledován protrombinový čas INR, a to zejména v prvních několika dnech, kdy je zahájena léčba parekoxibem nebo byla dávka parekoxibu změněna (viz bod 4.4).

Přípravek Dynastat neovlivnil inhibici agregace krevních destiček zprostředkovanou kyselinou acetylsalicylovou a dobu krvácení. Klinické studie ukazují, že Dynastat může být podán s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg). V předložených studiích bylo při současném podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové prokázáno zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo jiných gastrointestinálních komplikací, a to stejně jako u jiných NSA (viz bod 5.1).

Současné podání parekoxibu a heparinu neovlivnilo farmakodynamiku heparinu (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) v porovnání se samotným heparinem.

Inhibice prostaglandinů prostřednictvím NSA, včetně inhibitorů COX-2, může snížit účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), antagonistů angiotensinu II, beta-blokátorů a diuretik. Tuto interakci je třeba vzít v úvahu u pacientů užívajících parekoxib současně s ACE inhibitory, antagonisty angiotensinu II, beta-blokátory a diuretiky.

U starších pacientů, pacientů s hypovolémií (včetně pacientů léčených diuretiky), nebo pacientů s poruchou renálních funkcí, může mít souběžné podání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II spolu s NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů, za následek další zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

Současné podávání těchto léčivých přípravků by se proto mělo provádět obezřetně. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a na začátku souběžné léčby a poté v pravidelných intervalech je nutné posuzovat potřebu monitorování renálních funkcí.

Současné podávání NSA a cyklosporinu nebo takrolimu by mohlo zvyšovat nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu díky účinkům NSA na renální prostaglandiny. Pokud je parekoxib podáván současně s těmito látkami, je nutné monitorovat renální funkce.

Přípravek Dynastat může být podáván společně s opioidními analgetiky. V klinických studiích byly při souběžném podání parekoxibu významně sníženy denní požadavky na opioidy (PRN).

Účinek jiných léků na farmakokinetiku parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekokxibu)

Parekoxib se rychle hydrolyzuje na účinný metabolit valdekokxib. Studie u lidí prokázaly, že valdekokxib se metabolizuje především prostřednictvím izoenzymů CYP3A4 a 2C9.

Plazmatická hladina (AUC a C_{max}) valdekokxibu byla zvýšená (o 62% resp. 19%) při současném podání s flukonazolem (převážně inhibitor CYP2C9). Z toho vyplývá nutnost snížení dávky parekoxibu u nemocných léčených flukonazolem.

Plazmatická hladina (AUC a C_{max}) valdekokxibu byla zvýšená (o 38% resp. 24%) při jeho současném podávání s ketokonazolem (inhibitor CYP3A4). Úprava dávkování však u nemocných léčených ketokonazolem zpravidla není nutná.

Vliv enzymové indukce nebyl sledován. Metabolismus valdekokxibu se může zvýšit při současném podání s induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo dexamethason.

Účinek parekoxibu (nebo jeho účinného metabolitu valdekokxibu) na farmakokinetiku jiných léků

Léčba valdekokxibem (40 mg 2x denně po dobu 7 dní) měla za následek trojnásobné zvýšení plazmatických koncentrací dextromethorfanu (substrát CYP2D6). Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a léků metabolizovaných převážně prostřednictvím CYP2D6, a které mají úzké terapeutické rozmezí (např. flekainid, propafenon, metoprolol), nutná obezřetnost.

Plazmatická hladina omeprazolu (substrát CYP2C19) po podání 40 mg 1x denně byla zvýšena o 46% následně po podávání valdekokxibu 40 mg 2x denně po dobu 7 dní, zatímco plazmatická hladina valdekokxibu nebyla ovlivněna. Tyto výsledky naznačují, že ačkoliv valdekokxib není metabolizován prostřednictvím CYP2C19, může být inhibitorem tohoto izoenzymu. Proto je při současném podávání přípravku Dynastat a přípravků, které jsou substráty CYP2C19 (např. fenytoin, diazepam nebo imipramin), nutná opatrnost.

Ve dvou farmakokinetických interakčních studiích u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří dostávali stabilní týdenní dávku methotrexátu (5–20 mg/týden, jako jednorázovou perorální nebo intramuskulární dávku), měl valdekokxib podaný per os (10 mg 2x denně nebo 40 mg 2x denně) malý nebo neměl žádný účinek na plazmatické koncentrace methotrexátu v ustáleném stavu. Při současném podávání methotrexátu s NSA se však doporučuje postupovat obezřetně, neboť podávání NSA může vést ke zvýšené hladině methotrexátu v plazmě. Při současném podávání parekoxibu a methotrexátu je nutné zvážit odpovídající monitorování toxicity methotrexátu.

Současné podávání valdekokxibu a lithia vyvolalo významné snížení sérové clearance lithia (25%) a renální clearance (30%) a 34% zvýšení sérových hladin lithia v porovnání s podáním samotného lithia. Sérové koncentrace lithia by proto při zahájení nebo změně podávání parekoxibu nemocným léčeným lithiem měly být pečlivě monitorovány.

Současné podávání valdekokxibu a glibenklamidu (substrát CYP3A4) neovlivňovalo ani farmakokinetiku (hladina) ani farmakodynamiku (glukóza v krvi a hladina inzulinu) glibenklamidu.

Injekční anestetika

Současné intravenózní podání 40 mg parekoxibu a propofolu (substrát CYP2C9) nebo midazolamu (substrát CYP3A4) neovlivňuje ani farmakokinetiku (metabolismus a hladina) ani farmakodynamiku (vliv na EEG, psychomotorické testy a probuzení z útlumu) intravenózního propofolu nebo midazolamu. Kromě toho současné podání valdekokxibu nemá klinicky významný vliv na jaterní a

střevní metabolismus midazolamu podaného per os, který je zprostředkován CYP3A4. Intravenózní podání 40 mg parekoxibu nemá významný účinek na farmakokinetiku intravenózního fentanylu nebo alfentanylu (substráty CYP3A4).

Inhalační anestetika

Formální interakční studie nebyly provedeny. V chirurgických studiích, v nichž byl parekoxib podán předoperačně, nebyly u pacientů pozorovány známky farmakodynamické interakce s inhalačními anestetiky oxidem dusným a isofluranem (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Je-li parekoxib podáván během posledního trimestru těhotenství, lze očekávat vznik závažných vrozených vad, protože obdobně jako u jiných léků inhibujících syntézu prostaglandinů může způsobit předčasný uzávěr ductus arteriosus nebo děložní inerci (viz body 4.3, 5.1 a 5.3).

Užívání NSA během druhého nebo třetího trimestru těhotenství může způsobit dysfunkci ledvin u plodu, což může mít za následek snížení množství plodové vody nebo v závažných případech oligohydramnion. Tyto účinky se mohou objevit krátce po zahájení léčby a jsou obvykle reverzibilní. U těhotných žen užívajících NSA má být pečlivě sledováno množství plodové vody.

Použití přípravku Dynastat je kontraindikováno ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Odpovídající údaje o použití parekoxibu u těhotných žen nebo během porodu nejsou k dispozici. Inhibice syntézy prostaglandinů však může negativně ovlivnit těhotenství. Údaje získané z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu po použití inhibitorů syntézy prostaglandinů v raném stadiu těhotenství. Bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů včetně parekoxibu u zvířat vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryonální/fetální letalitě (viz body 5.1 a 5.3). V prvním a druhém trimestru těhotenství by Dynastat neměl být podán, není-li to nezbytně nutné.

Kojení

Podání jedné dávky parekoxibu kojícím ženám po císařském řezu vedlo k přestupu relativně malého množství parekoxibu a jeho účinného metabolitu valdekokoxibu do lidského mateřského mléka, a to vedlo k nízké relativní dávce u kojence (přibližně 1 % mateřské dávky podle hmotnosti). Dynastat nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.3).

Fertilita

Přípravek Dynastat se, podobně jako jiné přípravky, které inhibují syntézu prostaglandinů, nedoporučuje podávat ženám, které se snaží otěhotnět (viz body 4.3, 5.1 a 5.3).

Na základě mechanismu účinku mohou NSA oddálit nebo zabránit ruptuře ovariálních folikulů, což souvisí s reverzibilní neplodností u některých žen. U žen, které mají potíže s početím nebo které se podrobují vyšetření pro neplodnost, je nutné zvážit vysazení NSA, včetně přípravku Dynastat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nemocní, kteří během užívání přípravku Dynastat pocítují závratě, vertigo nebo somnolenci, by se měli zdržet řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinek přípravku Dynastat je nauzea. Nejzávažnější nežádoucí účinky se objevují méně často až vzácně, a zahrnují kardiovaskulární příhody, jako je infarkt myokardu a vážná hypotenze, stejně jako reakce z přecitlivělosti jako je anafylaxe, angioedém a závažné kožní reakce. Po operaci koronárního arteriálního bypassu měli pacienti, kterým byl podán přípravek Dynastat, vyšší

riziko nežádoucích účinků jako jsou kardiovaskulární/tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody/transzitorní ischemické ataky, plicní embolie a hluboké žilní trombózy; viz bod 4.3 a 5.1), hluboké pooperační infekce a komplikace hojení operační rány po sternotomii.

Souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících parecoxib (n=5402) ve 28 placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedena jako „četnost není známa“, protože četnosti nelze z dostupných údajů stanovit. V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny MedDRA terminologií a podle klesající závažnosti.

Četnost výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>				
	Faryngitida, alveolární osteitida (suchá dutina)	Abnormální drenáž z operační rány na sternu, infekce rány		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>				
	Pooperační anemie	Trombocytopenie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
			Anafylaktoidní reakce	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				
	Hypokalemie	Hyperglykemie, anorexie		
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
	Neklid, insomnie			
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	Hypestezie, závrať	Cerebrovaskulární porucha		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Bolest ucha		
<i>Srdeční poruchy</i>				
		Infarkt myokardu, bradykardie		Cirkulační kolaps, městnavé srdeční selhání, tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>				
	Hypertenze, hypotenze	Hypertenze (zhoršení), ortostatická hypotenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Dechová nedostatečnost	Plicní embolizmus		Dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea	Bolest žaludku, zvracení, zácpa, dyspepsie, flatulence	Gastroduodenální vředy, gastroezofageální reflux, sucho v ústech, neobvyklý břišní poslechový nález	Pankreatitida, ezofagitida, otok úst (otok okolí úst)	

Četnost výskytu nežádoucích účinků				
Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	Pruritus, hyperhidróza	Ekchymóza, vyrážka, kopřivka		Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
	Bolest zad	Artralgie		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
	Oligurie		Akutní selhání ledvin	Selhání ledvin
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	Periferní edém	Astenie, bolest v místě vpichu, reakce v místě vpichu		Hypersenzitivita včetně anafylaxe a angioedému
<i>Vyšetření</i>				
	Zvýšení kreatininu v krvi	Zvýšení krevní kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení krevní laktátdehydrogenázy (LDH), zvýšení alanintransaminázy (ALT) zvýšení aspartáttransaminázy (AST) a zvýšení hladiny močoviny v krvi		
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>				
		Pooperační komplikace (kožní)		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Po uvedení přípravku na trh byla v souvislosti s užíváním valdekoxibu hlášena toxická epidermální nekrolýza, přičemž její výskyt nelze vyloučit při podávání parekoxibu (viz bod 4.4). Dále byly v souvislosti s užitím NSA hlášeny následující vzácné závažné nežádoucí účinky, které také nemohou být vyloučeny při použití přípravku Dynastat: bronchospasmus a hepatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hlášené předávkování parekoxibem mělo za následek stejné nežádoucí účinky, jaké byly pozorované při užívání doporučených dávek parekoxibu.

V případě předávkování je na místě symptomatická a podpůrná léčba. Valdekokib nelze z organismu odstranit hemodialýzou. Kvůli silné vazbě valdekokibu na plazmatické bílkoviny není účinné zvýšení diurézy ani alkalizace moči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivá a protirevmatická léčiva, Koxiby, ATC kód: M01AH04

Parekokib je prolék valdekokibu. Valdekokib je v klinickém dávkovacím rozmezí selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2). Cyklooxygenáza je zodpovědná za syntézu prostaglandinů. Byly identifikovány dvě izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 izoforma enzymu je indukována prozánětlivými stimuly a pokládá se za zodpovědnou zejména za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se účastní rovněž na ovulaci, implantaci a uzavěru ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a funkce centrálního nervového systému (vyvolání horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Podílí se pravděpodobně i na procesu hojení vředů. COX-2 byla rovněž stanovena ve tkáni kolem žaludečních vředů u člověka, avšak její vztah k hojení vředů nebyl určen.

Rozdíly v protidestičkové aktivitě mezi některými nesteroidními antirevmatiky inhibujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může mít u pacientů s rizikem tromboembolických reakcí klinický význam. Selektivní inhibitory COX-2 snižují tvorbu systémového (a proto pravděpodobně endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly destičkový tromboxan. Klinický význam tohoto zjištění nebyl stanoven.

Parekokib byl použit v řadě rozsáhlých i menších operacích. Účinnost přípravku Dynastat byla stanovena ve studiích bolesti po dentálních operacích, gynekologických operacích (hysterektomie), ortopedických operacích (náhrada kolenního a kyčelního kloubu) a bypassu koronárních artérií. První vnímaný analgetický efekt se objevil po 7-13 minutách s klinicky významnou analgézií po 23-29 minutách a nejsilnějším účinkem během 2 hodin od podání jednorázové dávky 40 mg přípravku Dynastat nitrožilně nebo nitrosvalově. Rozsah analgetického účinku dávky 40 mg byl srovnatelný s 60 mg ketorolaku nitrosvalově a 30 mg ketorolaku nitrožilně. Po jednorázovém podání byla doba trvání analgézie závislá na klinickém typu bolesti a podané dávce a pohybovala se v rozmezí od 6 do více než 12 hodin.

Použití parekokibu po dobu delší než 3 dny

Většina studií byla plánována s podáváním parekokibu po dobu do 3 dnů. Údaje ze 3 randomizovaných placebem kontrolovaných studií, jejichž protokoly umožňovaly léčbu parekokibem po dobu > 3 dnů, byly sloučeny a posléze zanalyzovány. V souhrnné analýze 676 pacientů dostávalo 318 pacientů placebo a 358 pacientů parekokib. Ze skupiny pacientů léčených parekokibem dostávalo 317 pacientů parekokib po dobu až 4 dnů, 32 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze 8 pacientů bylo léčeno až 6 dnů a 1 pacient 7 dnů nebo déle. Ze skupiny pacientů léčených placebem dostávalo 270 pacientů placebo po dobu až 4 dnů, 43 pacientů po dobu až 5 dnů a pouze 3 pacienti byli léčeni po dobu až 6 dnů a 2 pacienti 7 dnů nebo déle. V obou skupinách byly demografické statistiky podobné. Průměr (SO) délky léčby byl 4,1 (0,4) dne u parekokibu a 4,2 (0,5) u placeba, rozmezí bylo 4–7 dnů u parekokibu a 4–9 dnů u placeba. Výskyt nežádoucích účinků u pacientů dostávajících parekokib po dobu 4–7 dnů (medián délky léčby byl 4 dny) byl po 3. dni léčby nízký a podobný jako u placeba.

Účinek šetřící opioidy

V placebem kontrolované ortopedické a chirurgické studii (n=1050) užívali pacienti přípravek Dynastat v zahajovací parenterální dávce 40 mg i.v. následované 20 mg 2x denně po dobu minimálně 72 hodin navíc ke standardní léčbě, včetně doplňkových opioidů. Snížení dávky opioidů během léčby přípravkem Dynastat 2. a 3. den bylo 7,2 mg resp. 2,8 mg (37% resp. 28 %). Toto snížení dávky opioidů bylo doprovázeno významným snížením symptomů z nedostatku opioidů hlášených pacientem. Byla prokázána dodatečná úleva od bolesti v porovnání se samotnými opioidy. V dalších

studiích při chirurgických výkonech byla zjištěna podobná pozorování. Nejsou k dispozici údaje nasvědčující o snížení počtu celkových nežádoucích účinků spojených s užíváním parekoxibu v porovnání s placebem, při užívání společně s opioidy.

Gastrointestinální studie

V krátkodobých studiích (7 dní) byl výskyt endoskopicky pozorovaných gastrointestinálních vředů nebo erozí u zdravých mladých i starších osob (nad 65 let věku), kterým byl podáván Dynastat (5-21%), statisticky významně nižší než u nesteroidních antirevmatik (66-90%), i když byl vyšší než u placeba (5-12%).

CABG pooperační studie bezpečnosti

Kromě obvyklého hlášení nežádoucích účinků byly předem stanovené kategorie účinků, posuzované nezávislou komisí odborníků, prověřovány ve 2 placebem kontrolovaných studiích bezpečnosti, kdy pacienti dostávali parekoxib po dobu nejméně 3 dnů a potom byli převedeni na valdekokib v celkové délce léčby 10-14 dnů. Všichni pacienti dostávali standardní analgetickou péči během léčby.

Pacienti užívali nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové před randomizací a v průběhu 2 CABG operačních studiích.

První CABG, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie, hodnotila pacienty léčené intravenózně podávaným parekoxibem v dávce 40 mg 2x denně po dobu minimálně 3 dnů, následovaném léčbou valdekokibem v dávce 40 mg 2x denně (skupina parekoxib/valdekokib) (n=311) nebo placebem (skupina placebo/placebo) (n=151) po dobu 14 dnů. Bylo vyhodnocováno 9 předem stanovených skupin nežádoucích účinků (kardiovaskulární tromboembolické příhody, perikarditida, nový nástup nebo exacerbace městnavého srdečního selhání, renální selhání/dysfunkce, komplikace vředů v horní části GI traktu, velké krvácení – mimo GI trakt, infekce, neinfekční plicní komplikace a úmrtí). Významně větší incidence ($p < 0,05$) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod (infarkt myokardu, ischemie, cévní mozková příhoda, trombóza hlubokých žil a plicní embolie) byla pozorována ve skupině parekoxib/valdekokib v porovnání se skupinou placebo/placebo v období i.v. podávání léku (2,2% resp. 0,0%) i během trvání celé studie (4,8% resp. 1,3%). Komplikace operační rány (nejčastěji zahrnující ránu po sternotomii) byly pozorovány ve zvýšené míře ve skupině parekoxib/valdekokib.

V druhé CABG studii byly vyhodnocovány 4 předem stanovené kategorie nežádoucích účinků (kardiovaskulární/tromboembolické; renální dysfunkce/selhání; vředy/krvácení v horní části GI traktu; komplikace operační rány). Pacienti byli během 24 hodin po provedení operace koronárního arteriálního bypassu randomizováni do následujících skupin: 1. skupina - počáteční dávka parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu nejméně 3 dnů, následovaná perorálně podaným valdekokibem (20 mg po 12 hodinách) (n=544) po zbytek 10 denní léčby; 2. skupina – i.v. podané placebo následované perorálně podaným valdekokibem (n=544); 3. skupina – i.v. podané placebo následované perorálně podaným placebem (n=548). Byla pozorována významně vyšší incidence ($p=0,033$) kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině parekoxib/valdekokib (2,0%), v porovnání se skupinou placebo/placebo (0,5%). Léčba placebem/valdekokibem byla spojena i s vyšší incidencí kardiovaskulárních/tromboembolických příhod, ale tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tři ze šesti kardiovaskulárních/tromboembolických příhod ve skupině placebo/valdekokib se objevily v období léčby placebem, tyto pacienti nedostali valdekokib. Předem stanovené kategorie příhod, které se objevily s nejvyšší incidencí ve všech třech léčebných skupinách, zahrnovaly kategorii komplikací v operační ráně, včetně hluboké pooperační infekce a hojení operační rány po sternotomii.

Neobjevily se významné rozdíly mezi aktivní léčbou a placebem v žádné jiné předem stanovené kategorii příhod (renální dysfunkce/selhání; komplikace vředů v horní části GI traktu; komplikace operační rány).

Studie bezpečnosti v obecné chirurgii

Ve velké studii především ortopedické/obecné chirurgie (n=1050) dostali pacienti počáteční dávku parekoxibu 40 mg i.v., potom 20 mg i.v. po 12 hodinách po dobu minimálně 3 dnů, následovanou

perorálně podaným valdekokibem (20 mg po 12 hodinách) (n=525) po zbytek 10 denní léčby; nebo i.v. podané placebo následované perorálně podaným placebem (n=525). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve všeobecném bezpečnostním profilu, zahrnující stejné predefinované kategorie příhod použité v druhé CABG studii, při léčbě ve skupině parekokib/valdekokib v porovnání se skupinou užívající placebo.

Studie na krevních destičkách

V sérii malých studií s opakovanými dávkami u zdravých mladých i starších dobrovolníků neměl přípravek Dynastat 20 mg a 40 mg 2x denně žádný vliv na agregaci destiček a dobu krvácení v porovnání s placebem. U mladých dobrovolníků nemělo podání přípravku Dynastat v dávce 40 mg 2x denně klinicky významný vliv na inhibici destičkových funkcí kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. nebo i.m. injekci se parekokib enzymatickou hydrolýzou v játrech rychle mění na valdekokib, farmakologicky účinný metabolit.

Absorpce

Hladina valdekokibu po podání jednotlivé dávky přípravku Dynastat hodnocena podle plochy pod křivkou časového průběhu koncentrací léčiva v krvi (AUC) a maximální sérové koncentrace (C_{max}) je v rozmezí klinických dávek přibližně lineární. AUC a C_{max} při podávání 2x denně jsou lineární do 50 mg i.v. a 20 mg i.m.. Rovnovážné plazmatické koncentrace valdekokibu bylo dosaženo do 4 dnů při podávání 2x denně.

Po jednorázovém podání 20 mg parekokibu i.v. a i.m., je dosaženo C_{max} valdekokibu přibližně za 30 minut resp. za 1 hodinu. Hladina valdekokibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC a C_{max} . Hladina parekokibu po i.v. a i.m. podání byla obdobná, co se týče AUC. Průměrná C_{max} parekokibu po i.m. podání byla nižší v porovnání s nitrožilním bolusem, což souvisí s pomalejší extravaskulární absorpcí po i.m. podání. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky důležité, protože C_{max} valdekokibu je srovnatelná s C_{max} po podání parekokibu i.m. a i.v.

Distribuce v organismu

Distribuční objem valdekokibu po i.v. podání je přibližně 55 l. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 98% při koncentraci dosažené po nejvyšší doporučené dávce 80 mg/den. Valdekokib, ne však parekokib, výrazně prostupuje do erytrocytů.

Biotransformace

Parekokib se *in vivo* rychle a téměř úplně konvertuje na valdekokib a kyselinu propionovou s plazmatickým poločasem přibližně 22 minut. Valdekokib se vylučuje jaterním metabolismem, který zahrnuje různé cesty, včetně izoenzymů cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2C9 a glukuronidace (cca 20%) sulfonamidové skupiny. Hydroxylovaný metabolit valdekokibu (cestou CYP) identifikovaný v lidské plazmě je aktivním inhibitorem COX-2. Představuje přibližně 10% koncentrace valdekokibu, vzhledem k nízkým koncentracím tohoto metabolitu se však nepředpokládá významný klinický účinek po podání terapeutických dávek parekokibu.

Vylučování v organismu

Valdekokib se vylučuje játry. Méně než 5% nezměněného valdekokibu je nalézáno v moči. Nemetabolizovaný parekokib se v moči nenachází a jen stopová množství byla nalezena ve stolici. Asi 70% dávky se vylučuje močí jako neaktivní metabolity. Plazmatická clearance valdekokibu (CL_p) je zhruba 6 l/hod. Po i.v. nebo i.m. podání parekokibu je eliminační poločas valdekokibu ($t_{1/2}$) kolem 8 hodin.

Starší pacienti

Dynastat byl podán ve farmakokinetických a terapeutických studiích 335 starším dobrovolníkům (65-96 let). U zdravých starších dobrovolníků byla clearance po perorálním podání valdekokibu snižena, což způsobilo přibližně o 40% vyšší plazmatické koncentrace valdekokibu v porovnání se zdravými

mladšími dobrovolníky. V přepočtu na tělesnou hmotnost byla plazmatická koncentrace valdekokibu v ustáleném stavu o 16% vyšší u starších žen než u starších mužů (viz bod 4.2).

Ledvinná insuficience

U nemocných s různým stupněm ledvinné nedostatečnosti byl po podání 20 mg přípravku Dynastat i.v. parekokib rychle odstraněn z plazmy. Protože vylučování valdekokibu ledvinami není pro jeho eliminaci důležité, nebyly změny v clearance valdekokibu pozorovány ani u nemocných se závažným stupněm ledvinné nedostatečnosti nebo u nemocných na dialýze (viz bod 4.2).

Jaterní insuficience

Jaterní nedostatečnost středního stupně nepůsobila snížení přeměny parekokibu na valdekokib. U nemocných s jaterní nedostatečností středního stupně (Child-Pugh skóre 7-9) by měla být léčba zahájena polovinou denní doporučené dávky přípravku Dynastat a maximální denní dávka by měla být snížena na 40 mg, neboť koncentrace valdekokibu byly u těchto nemocných více než dvojnásobné (o 130%). Použití přípravku Dynastat u nemocných se závažným stupněm jaterní nedostatečnosti nebylo sledováno a proto se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti a studiích toxicity po opakovaných dávkách při dvojnásobné expozici parekokibu neprokázaly zvláštní riziko pro člověka. Nicméně ve studiích toxicity po opakovaných dávkách na psech a potkanech byla systémová expozice valdekokibu (aktivní metabolit parekokibu) přibližně 0,8násobkem expozice u osob nad 65 let věku při maximální denní doporučené dávce 80 mg. Vyšší dávky byly spojeny se zhoršeným a opožděným hojením kožních infekcí, což je účinek zřejmě související s inhibicí COX-2.

Při testech reprodukční toxicity u králíků se objevily postimplantační ztráty, resorpce a retardace hmotnosti plodu v dávkách, které nevykazovaly toxicitu pro matku. U potkanů nebyl zjištěn vliv parekokibu na samčí a samičí fertilitu.

Účinek parekokibu nebyl hodnocen v pozdní fázi těhotenství a v pre- a postnatálním období.

Parekokib podaný jednorázově i.v. kojícím potkanům měl za následek koncentrace parekokibu, valdekokibu a jeho aktivního metabolitu v mléce, které byly obdobné koncentracím v plazmě matky.

Karcinogenní potenciál parekokibu nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Hydrogenfosforečnan sodný

Kyselina fosforečná a/nebo roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková nebo roztok hydroxidu sodného (pro úpravu pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dynastat a opioidy by neměly být podány společně v jedné stříkačce.

K naředění se **nedoporučuje** použití roztoku Ringer-laktát nebo Ringer-laktát s 5% glukosou (50 mg/ml), protože mohou způsobit vysrážení.

Nedoporučuje se použití vody na injekci, protože výsledný roztok není izotonický.

Dynastat nesmí být podán do infuzní soupravy obsahující jinou látku. I.v. souprava musí být před a po injekci přípravku Dynastat dostatečně propláchnuta kompatibilním roztokem (viz bod 6.6).

Nedoporučuje se podání přípravku Dynastat do i.v. soupravy spolu s 5% glukosou (50 mg/ml) v roztoku Ringer-laktát nebo jinými i.v. tekutinami, které nejsou uvedeny v bodě 6.6, neboť může dojít k vysrážení.

6.3 Doba použitelnosti

Použitelnost nenaředeného přípravku je 3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita naředeného roztoku, který nesmí být uchováván v chladničce ani mrazničce, byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 25°C. Proto je 24 hodin považováno za maximální dobu použitelnosti přípravku. Nicméně pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, doporučuje se (vzhledem k významnému riziku mikrobiologické kontaminace injekčních přípravků) naředený roztok použít okamžitě. Jestliže nejsou tyto požadavky splněny, jsou podmínky a doba uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 12 hodin při teplotě do 25°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Pro podmínky uchovávání naředeného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička s práškem

Lahvička 40 mg: Skleněná lahvička typu I z bezbarvého skla o objemu 5 ml s uzávěrem z butylové pryže, pokrytým fialovým odnímatelným víčkem překrytým hliníkovým uzávěrem.

Ampule s rozpouštědlem

2ml ampule: z bezbarvého skla, typ I Ph Eur

Dynastat se dodává jako sterilní, jednodávková lahvička, která je balena společně s 2ml ampulí s obsahem 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (různé velikosti a konfigurace balení viz níže).

Velikosti balení

1 + 1: obsahuje 1 lahvičku s práškem a 1 ampuli s rozpouštědlem.

3 + 3: obsahuje 3 lahvičky s práškem a 3 ampule s rozpouštědlem.

5 + 5: obsahuje 5 lahviček s práškem a 5 ampulí s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, a pro zacházení s ním

Přípravek Dynastat je třeba před použitím naředit. Přípravek Dynastat neobsahuje konzervační látky. Pro přípravu roztoku je třeba užít aseptické techniky.

Ředící roztoky

Přípravek Dynastat 40 mg rozpust'ete ve 2 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

K nařazení přípravku můžete použít dále **pouze**:

- roztok glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi.

Příprava roztoku

Pro nařazení lyofilizovaného parekoxibu použijte aseptické techniky. Sejměte fialové odnímatelné víčko, aby byla přístupná centrální část gumové zátky lahvičky. Sterilní jehlou a stříkačkou natáhněte 2 ml vhodného rozpouštědla, propíchněte centrální část gumové zátky a vstříkněte rozpouštědlo do 40mg lahvičky. Jemným krouživým pohybem rozpustíte dokonale prášek a před použitím zkontrolujte rekonstituovaný přípravek. Celý obsah lahvičky je nutné natáhnout do stříkačky a je určen k jednorázovému podání.

Po nařazení by měl vzniknout čirý roztok. Přípravek Dynastat je nutné vizuálně zkontrolovat na přítomnost částecek a zbarvení. Roztok nesmí být podán, pokud je pozorováno zbarvení, zákal nebo částecčky. Dynastat je třeba do 24 hodin po nařazení podat (viz bod 6.3), nebo zlikvidovat.

Nařazený roztok je izotonický.

Kompatibilita roztoku při podání v i.v. soupravě

Po nařazení vhodným rozpouštědlem smí být přípravek Dynastat podán **pouze** i.v. nebo i.m. nebo do i.v. soupravy s:

- roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci/infuzi
- roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) pro infuzi
- roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) s glukosou 50 mg/ml (5%) pro injekci/infuzi, nebo
- roztokem Ringer-laktát pro injekci.

Přípravek je určen k jednorázovému použití. Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/02/209/006-8

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. března 2002
Datum posledního prodloužení: 24. ledna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. září 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>