

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg (sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg). După reconstituire, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml. Fiecare 2 ml de pulbere reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză.

După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Dynastat conține sodiu aproximativ 0,44 mmol pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere injectabilă).

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicat în tratamentul pe termen scurt al durerii postoperatorii la adulți.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a riscurilor generale pentru pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 40 mg în administrare intravenoasă (i.v.) sau intramusculară (i.m.), urmată de 20 mg sau 40 mg la intervale de 6-12 ore, în funcție de necesități, fără a se depăși 80 mg pe zi.

Deoarece riscul cardiovascular al inhibitorilor specifici ai COX-2 poate crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie să fie utilizată doza zilnică minimă eficientă pe perioada cea mai scurtă posibil.

Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă cu analgezice opioide

Analgezicele opioide pot fi utilizate concomitent cu parecoxib, administrate așa cum este descris în paragraful de mai sus. În toate evaluările clinice, parecoxib a fost administrat la un interval de timp fix, în timp ce opioidele au fost administrate la nevoie.

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Totuși, pentru pacienții vârstnici cu greutate mai mică de 50 kg, tratamentul trebuie început cu jumătate din doza de Dynastat recomandată uzual și reducerea dozei maxime la 40 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10), de aceea utilizarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2). În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), tratamentul cu Dynastat trebuie început cu prudență, cu jumătate din doza recomandată uzual, iar doza maximă trebuie scăzută la 40 mg pe zi.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau la pacienții care au tendință la retenție lichidiană, inițierea tratamentului cu parecoxib se va face cu doza minimă recomandată (20 mg) iar funcția renală a pacientului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea parecoxibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea, parecoxib nu este recomandat la acești pacienți.

Mod de administrare

Injectarea i.v. *in bolus* poate fi făcută rapid, direct în venă sau într-o linie intravenoasă deja montată. Injectarea i.m. se va face lent și profund în masa musculară. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Când Dynastat este amestecat în soluție cu alte medicamente, poate precipita și, de aceea, Dynastat nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în timpul reconstituirii sau injectării. La acei pacienți la care trebuie folosit același sistem de injectare pentru administrarea unui alt medicament, sistemul de injectare trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat **numai** i.v. sau i.m. sau folosind o linie i.v. cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat

Injectarea printr-o linie i.v. folosită pentru administrarea glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat sau a altor soluții i.v. nementionate în acest punct **nu** este recomandată, deoarece soluția poate precipita.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții alergice grave la orice tip de medicament, în special reacții cutanate, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, sindromul reacției la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), necroliza epidermică toxică, eritemul polimorf sau la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI).

Pacienți cu antecedente de bronhospasm, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori de COX-2.

Al treilea trimestru de sarcină și perioada alăptării (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Insuficiență hepatică severă (albumină serică <25 g/l sau scor Child-Pugh ≥ 10).

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (NYHA II-IV).

Tratamentul durerii postoperatorii după bypass-ul coronarian (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cardiopatie ischemică, arteriopatii periferice și/sau boli cerebrovasculare confirmate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dynastat a fost studiat în tratamentul chirurgical dentar, ortopedic, ginecologic (mai ales histerectomie) și by-pass coronarian. Experiența în alte tipuri de intervenții chirurgicale, cum sunt cele gastro-intestinale sau urologice, este limitată (vezi pct. 5.1).

Alte moduri de administrare în afară de i.v. sau i.m. (de exemplu intraarticular, intratecal) nu au fost studiate și nu trebuie utilizate.

Din cauza posibilului risc de creștere a reacțiilor adverse la doze mai mari de parecoxib, alți inhibitori de COX-2 și AINS, în cazul creșterii dozei de parecoxib pacienții trebuie supravegheați, iar dacă nu se constată creșterea eficacității, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice (vezi pct. 4.2). Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată (vezi pct. 5.1).

Dacă în timpul tratamentului disfuncția oricăruia dintre organele și sistemele descrise mai jos se agravează, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar.

Afecțiuni cardiovasculare

Inhibitorii COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice în cazul administrării prelungite. Nu a fost determinată dimensiunea exactă a riscului asociat cu administrarea unei doze unice, nici durata exactă a tratamentului asociată cu riscul crescut.

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu parecoxib numai după o evaluare medicală atentă (vezi pct. 5.1).

Dacă la acești pacienți apar dovezi clinice de agravare a simptomelor clinice specifice, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar. Dynastat nu a fost studiat în alte intervenții de revascularizare cardiovasculară decât bypass al arterelor coronare cu grefon (BACG). Studii în cadrul altor tipuri de intervenții chirurgicale decât bypass-ul coronarian au inclus doar pacienți cu stadiu fizic de clasă I-III conform clasificării American Society of Anaesthesiology (ASA).

Acid acetilsalicilic și alte AINS

Inhibitorii de COX-2 nu pot substitui acidul acetilsalicilic în profilaxia bolilor cardiovasculare tromboembolice, deoarece nu au proprietăți antiplachetare. De aceea, tratamentul antiplachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1). Asocierea Dynastat cu warfarină sau alte anticoagulate orale se va face cu prudență (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de parecoxib și AINS altele decât acidul acetilsalicilic trebuie evitată.

Tratamentul cu Dynastat poate masca febra și alte semne ale inflamației (vezi pct. 5.1). În cazuri izolate, în asociere cu utilizarea AINS și în studiile non-clinice cu Dynastat, a fost observată agravarea infecțiilor țesuturilor moi (vezi pct. 5.3). Este necesară prudență la pacienții chirurgicali care primesc Dynastat, cu monitorizare pentru a depista eventuala apariție a semnelor de infecție la locul inciziei.

Afecțiuni gastro-intestinale

La pacienți tratați cu parecoxib, au fost constatate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (perforații, ulcere sau hemoragii [PUH]), uneori letale. Se recomandă prudență în cazul tratării pacienților cu risc de complicații gastro-intestinale la tratamentul cu AINS; vârstnici sau pacienți cu antecedente gastro-intestinale cum sunt ulcerările și hemoragiile GI sau pacienți tratați concomitent cu acid acetilsalicilic. Clasa AINS este asociată, de asemenea, cu creșterea complicațiilor GI la administrarea concomitentă de glucocorticosteroizi, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, alte medicamente antiplachetare, alte AINS sau la pacienți care consumă alcool etilic. În cazul tratamentului cu parecoxib concomitent cu acidul acetilsalicilic (chiar și la doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale).

Reacții cutanate

În cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu parecoxib au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv eritem multiform, dermatită exfoliativă și sindrom Stevens-Johnson (unele letale). În plus, cazuri letale de necroliză epidermică toxică, au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) și nu pot fi excluse în cazul parecoxibului (vezi pct. 4.8). Unele AINS și unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de erupții fixe generalizate buloase induse de medicament (EFGBIM). Sindromul DRESS poate apărea la expunerea la parecoxib pe baza altor reacții cutanate grave raportate cu expunerea la celecoxib și valdecoxib. Riscul acestor reacții pare mai mare la începutul tratamentului, debutul reacției fiind, în majoritatea situațiilor, în prima lună de tratament.

Medicul trebuie să monitorizeze în mod adecvat orice reacției cutanată gravă în timpul tratamentului, de exemplu prin consultații suplimentare ale pacientului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului orice reacție cutanată.

Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoaselor, sau a altor semne de hipersensibilitate. Se cunosc reacții cutanate grave la tratamentul cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de COX-2, ca și în cazul altor medicamente. Totuși, rata evenimentelor cutanate grave raportate pare mai mare în cazul valdecoxibului (metabolitul activ al parecoxibului) față de alți inhibitori selectivi de COX-2. Pacienții cu alergii la sulfonamide în antecedente prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.3). Pacienții fără alergii la sulfonamide în antecedente pot prezenta, de asemenea, un risc de apariție a reacțiilor cutanate grave.

Hipersensibilitate

Experiența după punerea pe piață a valdecoxibului și parecoxibului a cuprins rapoarte de reacții de hipersensibilitate (reacții anafilactice și edem angioneurotic) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste reacții au fost înregistrate la pacienții cu reacții de tip alergic la sulfonamide în antecedente (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt de la prima manifestare de hipersensibilitate.

În cadrul experienței după punerea pe piață a parecoxib, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă la scurt timp de la administrarea parecoxib. Unele dintre aceste cazuri au apărut fără alte simptome de anafilaxie. Medicul trebuie să fie pregătit să trateze hipotensiunea arterială severă.

Retenție lichidiană, edeme, afecțiuni renale

Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, și în cazul pacienților tratați cu parecoxib s-au observat retenție lichidiană și edeme. Prin urmare, parecoxibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție cardiacă compromisă, cu edeme pre-existente sau alte afecțiuni care predispun la sau sunt agravate de retenția lichidiană, incluzând pacienții care urmează un tratament cu diuretice sau pacienții care prezintă risc de hipovolemie. Dacă există dovezi clinice de agravare a stării acestor pacienți, trebuie luate măsuri corespunzătoare inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib.

În cadrul supravegherii după punerea pe piață a parecoxibului au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8). Dynastat trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală

(vezi pct. 4.2) sau cu hipertensiune arterială sau la pacienții cu funcție cardiacă sau hepatică alterată sau alte afecțiuni care predispun la retenție lichidiană, deoarece inhibarea sintezei de prostaglandine poate duce la afectarea funcției renale și la retenție lichidiană în organism.

La pacienții deshidratați, inițierea tratamentului cu Dynastat trebuie făcută cu prudență. În acest caz, înainte de inițierea tratamentului cu Dynastat, este recomandată rehidratarea pacienților.

Hipertensiune arterială

Similar tuturor AINS, parecoxib poate duce la debutul unei hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, contribuind astfel la creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Parecoxib, trebuie utilizate cu precauție la pacienții hipertensivi. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu parecoxib și pe parcursul tratamentului. Dacă tensiunea arterială crește în mod semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Insuficiență hepatică

Dynastat trebuie folosit cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) (vezi pct. 4.2).

Utilizarea în asociere cu anticoagulante orale

Utilizarea concomitentă a AINS cu anticoagulante orale crește riscul de sângerare. Anticoagulantele orale includ warfarina/cele de tip cumarinic și anticoagulantele orale inovatoare (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban) (vezi pct. 4.5).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

La pacienții care primesc warfarină sau alte anticoagulante orale se va monitoriza tratamentul anticoagulant, în special în primele zile de la inițierea terapiei cu Dynastat, deoarece acești pacienți au risc crescut de complicații hemoragice. De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul INR de protrombină trebuie monitorizat cu atenție, mai ales în primele zile de la inițierea tratamentului cu parecoxib sau de la modificarea dozei acestuia (vezi pct. 4.4).

Dynastat nu are efect asupra inhibării agregării plachetare și asupra modificării timpilor de sângerare mediate de către acidul acetilsalicilic. Studiile clinice au arătat că Dynastat poate fi asociat cu doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg). În aceste studii, ca și în cazul altor AINS, în timpul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, s-a observat un risc crescut de ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale față de utilizarea de parecoxib în monoterapie (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă a parecoxibului și heparinei nu a modificat proprietățile farmacodinamice ale heparinei (timpul parțial de tromboplastină activată), comparativ cu administrarea heparinei în monoterapie.

Inhibarea prostaglandinelor de către AINS, inclusiv inhibitorii COX-2, poate diminua efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), al antagoniștilor angiotensinei II, al betablocanților și al diureticilor. Această interacțiune trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se administrează parecoxib concomitent cu inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, betablocanți și diuretice.

La pacienții vârstnici, cu depleție volemică (inclusiv cei care urmează tratament cu diuretice) sau cu funcție renală deteriorată, administrarea concomitentă de AINS, incluzând inhibitorii selectivi COX-2, cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II poate determina deteriorarea suplimentară a

funcției renale, incluzând posibila apariție a insuficienței renale acute. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și trebuie evaluată necesitatea monitorizării funcției renale la începutul tratamentului concomitent și periodic după aceea.

S-a sugerat că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporină sau tacrolimus crește efectul nefrototoxic al acestora din urmă, din cauza efectelor AINS asupra prostaglandinelor renale. Dacă se administrează parecoxib concomitent cu unul din aceste medicamente, funcția renală trebuie monitorizată.

Dynastat poate fi administrat concomitent cu analgezicele opioide. În studiile clinice, administrarea concomitentă de parecoxib a dus la reducerea semnificativă a necesității zilnice de administrare la nevoie a opioidelor.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii parecoxibului (sau metabolitului său activ valdecoxibul)

Parecoxibul este hidrolizat rapid la metabolitul său activ valdecoxib. Studiile efectuate la om au arătat că metabolizarea valdecoxibului este mediată în special de către izoenzimele CYP3A4 și 2C9.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 62%, respectiv 19%) în condițiile administrării Dynastat în asociere cu fluconazol (care inhibă în special CYP2C9), indicând faptul că doza de parecoxib trebuie redusă la pacienții care primesc tratament cu fluconazol.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 38%, respectiv 24%) în condițiile administrării Dynastat în asociere cu ketoconazol (care inhibă CYP3A4), totuși, în general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care primesc ketoconazol.

Nu a fost studiat efectul produs de inducția enzimatică. Metabolizarea valdecoxibului poate fi crescută prin administrarea concomitentă de inductori enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina sau dexametazona.

Efectul parecoxibului (sau al metabolitului său activ, valdecoxibul) asupra farmacocineticii altor medicamente

Tratamentul cu valdecoxib (40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a dus la triplarea concentrațiilor plasmatice de dextrometofan (substrat al CYP2D6). De aceea, administrarea Dynastat în asociere cu alte medicamente metabolizate predominant prin CYP2D6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu: flecainidă, propafenonă, metoprolol) trebuie făcută cu prudență.

Expunerea plasmatică la omeprazol (substrat al CYP2C19), administrat în doză de 40 mg o dată pe zi, a crescut cu 46% după administrarea de valdecoxib 40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, în timp ce expunerea plasmatică la valdecoxib nu a fost modificată. Aceste rezultate arată că, deși valdecoxibul nu este metabolizat de CYP2C19, poate fi un inhibitor al acestei izoenzime. De aceea, administrarea Dynastat în asociere cu alte medicamente care reprezintă un substrat pentru CYP2C19 (de exemplu: fenitoină, diazepam sau imipramină) trebuie făcută cu prudență.

În două studii de interacțiune farmacocinetică la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat o doză stabilă de metotrexat o dată pe săptămână (5-20 mg/săptămână, ca doză orală sau intramusculară unică), valdecoxib oral (10 mg de două ori pe zi sau 40 mg de două ori pe zi) a avut un efect mic sau niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de metotrexat în stare de echilibru. Totuși, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de metotrexat cu AINS, întrucât administrarea AINS poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice de metotrexat. Trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată a efectelor toxice specifice metotrexatului la administrarea concomitentă de parecoxib și metotrexat.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și litiu duce la scăderea semnificativă a clearance-ului plasmatic (cu 25%) și renal (cu 30%) ale litiului, expunerea plasmatică la litiu fiind cu 34% mai mare decât după administrarea litiului în monoterapie. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată atent la pacienții cărora li se administrează litiu, la începutul și în momentul modificării tratamentului cu parecoxib.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și glibenclamidă (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (expunerea) sau farmacodinamia glibenclamidei (valorile glicemiei și insulinei).

Anestezicele injectabile

Administrarea concomitentă de 40 mg parecoxib i.v. și propofol (substrat al CYP2C9) sau midazolam (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (metabolizarea și expunerea) sau farmacodinamia (efectele observate pe EEG, testele psihomotorii și trezirea după anestezie) propofolului i.v. sau midazolamului i.v.. În plus, administrarea concomitentă a valdecoxibului nu a avut efecte semnificative clinic asupra metabolizării hepatice sau intestinale, mediate prin intermediul CYP3A4, a midazolamului administrat oral. Administrarea i.v. a 40 mg parecoxib nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii fentanilului i.v. sau alfentanilului i.v. (substraturi ale CYP3A4).

Anestezicele inhalatorii

Nu s-au realizat studii specifice de interacțiune. În studiile efectuate asupra pacienților chirurgicali cărora li s-a administrat pre-operator parecoxib, nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice între parecoxibul și anestezicele inhalatorii (oxid nitric și izofluran) (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații adecvate privind utilizarea parecoxibului la femeile gravide sau în timpul travaliului. Cu toate acestea, inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea efecte adverse asupra sarcinii. Informațiile din studii epidemiologice indică un risc crescut de avort spontan după utilizarea inhibitorilor de sinteză a prostaglandinelor la începutul sarcinii. Studiile la animale au arătat că administrarea unor inhibitori de sinteză a prostaglandinelor, inclusiv a parecoxibului, are ca rezultat o creștere a incidenței pierderii sarcinii pre- și post- implantare și a letalității embrio-fetale (vezi pct. 5.1 și 5.3). Din cea de-a 20-a săptămână de sarcină mai departe, utilizarea Dynastat poate provoca oligohidramnios, care rezultă din disfuncția renală fetală. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil după oprirea definitivă. În plus, au existat raportări de îngustare a canalului arterial după tratamentul în cel de-al doilea trimestru, care în majoritate s-au rezolvat după oprirea tratamentului. De aceea, pe perioada primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, Dynastat nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Dynastat este utilizat de femei care încearcă să rămână gravide, sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai scăzută și durata tratamentului cât mai scurtă cu putință. Trebuie avută în vedere monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și îngustarea canalului arterial după expunerea la Dynastat timp de câteva zile începând din săptămâna 20 de sarcină și mai departe. Dynastat trebuie oprit definitiv dacă se constată oligohidramnios sau îngustarea canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (îngustare/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care duce la travaliu întârziat sau prelungit.

Prin urmare, Dynastat este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Administrarea unei doze unice de parecoxib la femeile care alăptează, după o naștere prin cezariană, a determinat trecerea unei cantități relativ mici de parecoxib și a metabolitului său activ, valdecoxib, în laptele matern, aceasta determinând o doză relativă scăzută pentru sugar (aproximativ 1% din doza maternă ajustată în funcție de greutate). Dynastat nu trebuie administrat femeilor care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În cazul femeilor care doresc să rămână gravide, nu este recomandată folosirea Dynastat, precum și a oricărui medicament care inhibă ciclooxygenaza/sinteza de prostaglandine (vezi pct. 4.3, 5.1 și 5.3).

În funcție de mecanismul de acțiune, utilizarea AINS poate întârzia sau preveni ruptura foliculilor ovarieni, care a fost asociată la anumite femei cu infertilitate reversibilă. În cazul femeilor care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt supuse unor investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu AINS, inclusiv Dynastat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență după administrarea Dynastat nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă pentru Dynastat este greață. Cele mai grave reacții apar mai puțin frecvent până la rar și includ evenimente cardiovasculare precum infarct miocardic și hipotensiune arterială severă, precum și reacții de hipersensibilitate precum anafilaxie, angioedem și reacții cutanate severe. După intervenția de bypass coronarian, pacienții cărora li s-a administrat Dynastat pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse de tipul evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice (incluzând infarct miocardic, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor, embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, vezi pct. 4.3 și 5.1), infecțiilor chirurgicale profunde și complicațiilor plăgii sternale.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib (N=5402) în cadrul a 28 de studii clinice placebo controlate. Reacțiile adverse raportate în cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a medicamentului au fost încadrate la categoria “frecvență necunoscută” deoarece frecvența acestora nu poate fi estimată din datele disponibile. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile sunt listate utilizând terminologia MedDRA și sunt aranjate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse la medicament				
<i>Foarte frecvente</i> (≥1/10)	<i>Frecvente</i> (≥1/100 și <1/10)	<i>Mai puțin frecvente</i> (≥1/1000 și <1/100)	<i>Rare</i> (≥1/10000 și <1/1000)	<i>Frecvență necunoscută</i>
<u>Infecții și infestări</u>				
	Faringită, osteită alveolară	Secreție seroasă anormală a plăgii sternale, infecții ale plăgilor		
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>				
	Anemie post-operatorie	Trombocitopenie		
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				
			Reacție anafilactoidă	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>				
	Hipokaliemie	Hiperglicemie, anorexie		
<u>Tulburări psihice</u>				
	Agitație, insomnie			
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>				
	Hipoestezie, amețeli	Tulburări cerebrovasculare		
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>				
		Otalgie		
<u>Tulburări cardiace</u>				
		Infarct miocardic, bradicardie		Șoc hipotensiv, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie
<u>Tulburări vasculare</u>				
	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială (agravare), hipotensiune arterială ortostatică		
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>				
	Insuficiență respiratorie	Embolie pulmonară		Dispnee
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>				
Greață	Dureri abdominale, vărsături, constipație, dispepsie, flatulență	Ulcerații gastro-duodenale, boala de reflux gastroesofagian, xerostomie, zgomete intestinale anormale	Pancreatită, esofagită, edem bucal (edem perioral)	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>				
	Prurit, hiperhidroză	Echimoză, erupție cutanată, urticarie		Sindrom Stevens – Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>				
	Dureri lombare	Artralgie		

Frecvența reacțiilor adverse la medicament				
<i>Foarte frecvente</i> (≥1/10)	<i>Frecvente</i> (≥1/100 și <1/10)	<i>Mai puțin frecvente</i> (≥1/1000 și <1/100)	<i>Rare</i> (≥1/10000 și <1/1000)	<i>Frecvență necunoscută</i>
<u><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></u>				
	Oligurie		Insuficiență renală acută	Insuficiență renală
<u><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></u>				
	Edeme periferice	Astenie, durere la nivelul locului injectării, reacție la nivelul locului injectării		Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxia și angioedem
<u><i>Investigații diagnostice</i></u>				
	Creșterea creatininemiei	Creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine, creșterea valorilor lactat dehidrogenazei sanguine, creșterea valorilor AST, creșterea valorilor ALT, creșterea valorilor ureei sanguine		
<u><i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i></u>				
		Complicații postoperatorii (la nivel cutanat)		

Descrierea anumitor reacții adverse

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a fost raportată necroliză epidermică toxică la utilizarea valdecoxib și aceasta nu poate fi exclusă în cazul parecoxib (vezi pct. 4.4). De asemenea, următoarele reacții adverse rare, grave au fost raportate în timpul utilizării AINS și nu pot fi excluse pentru Dynastat: bronhospasm și hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cazurile raportate de supradozaj cu parecoxib au fost asociate cu reacții adverse care au fost descrise, de asemenea, în cazul dozelor recomandate de parecoxib.

În caz de supradozaj acut, pacienții trebuie să primească tratament simptomatic și de susținere. Nu există niciun antidot specific. Parecoxib este un precursor al valdecoxib. Valdecoxibul nu poate fi eliminat prin hemodializă. Stimularea diurezei sau alcalinizarea urinei nu sunt eficiente, datorită legării în mare măsură a valdecoxibului de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiinflamatoare și antireumatice, Coxibi, codul ATC: M01AH04

Parecoxibul este un precursor al valdecoxibului. În intervalul de doze utilizate în practica clinică, valdecoxibul este un inhibitor selectiv al COX-2. Ciclooxygenaza este responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Au fost identificate două izoforme: COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma indusă de stimuli pro-inflamatori și este principala enzimă responsabilă de sinteza mediatorilor prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, în reglarea funcției renale și funcțiilor sistemului nervos central (producerea febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). Pare să aibă un rol și în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost identificată în țesutul periferic ulcerului gastric la bărbați, dar implicarea sa în vindecarea ulcerului nu a fost stabilită.

Diferența dintre unele AINS inhibitoare ale COX-1 și inhibitorii selectivi ai COX-2 în ceea ce privește acțiunea antiplachetară poate fi clinic semnificativă la pacienții cu risc de reacții tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 inhibă formarea prostaciclinei periferice (și, de aceea, posibil și a prostaciclinei endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar. Încă nu a fost stabilită importanța clinică a acestor observații.

Parecoxib a fost utilizat pentru o varietate de intervenții chirurgicale majore și minore. Eficacitatea Dynastat a fost dovedită în cadrul unor studii efectuate la pacienți care au prezentat dureri după intervenții chirurgicale stomatologice, ginecologice (histerectomie), ortopedice (protezarea genunchiului și șoldului) și după bypass coronarian. Primul efect analgezic a fost perceput la 7-13 minute, efectul analgezic semnificativ clinic putând fi evidențiat după 23-29 minute; iar efectul maxim a apărut în primele 2 ore de la administrarea i.v. sau i.m. a unei doze unice de 40 mg Dynastat. Intensitatea efectului analgezic al dozei de 40 mg a fost comparabilă cu cea a dozei de 60 mg ketorolac i.m. sau 30 mg ketorolac i.v.. După o doză unică, durata analgeziei a fost dependentă de doză și de modelul clinic de durere și a fost cuprinsă între 6 și peste 12 ore.

Utilizarea parecoxib mai mult de 3 zile

Majoritatea studiilor au fost concepute pentru dozarea parecoxib până la cel mult 3 zile. Datele de la 3 studii randomizate controlate cu placebo, acolo unde protocoalele au permis tratamentul cu parecoxib pentru >3 zile au fost cumulate și analizate. În analiza cumulată a 676 de pacienți, la 318 s-a administrat placebo și la 358 s-a administrat parecoxib. Dintre pacienții tratați cu parecoxib, la 317 pacienți s-a administrat parecoxib timp de până la 4 zile, la 32 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai 8 pacienți au fost tratați timp de până la 6 zile și 1 pacient timp de 7 sau mai multe zile. Dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, la 270 de pacienți s-a administrat placebo timp de până la 4 zile, la 43 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai la 3 pacienți le-a fost administrat timp de până la 6 zile și la 2 pacienți timp de 7 sau mai multe zile. Ambele grupuri au avut caracteristici demografice similare. Durata medie (DS) a tratamentului a fost de 4,1 (0,4) zile pentru parecoxib și 4,2 (0,5) zile pentru placebo, intervalul a fost de 4-7 zile pentru parecoxib și 4-9 zile pentru placebo. Apariția evenimentelor adverse la pacienții cărora li s-a administrat parecoxib pentru 4-7 zile (durata medie 4 zile) a fost scăzută după ziua 3 de tratament și similară cu placebo.

Efecte opioid-substitutive

Într-un studiu placebo-controlat de chirurgie generală și ortopedică (n = 1050), pacienții cărora li s-a administrat Dynastat, prin inițiere cu o doză parenterală de 40 mg i.v., urmată de 20 mg de două ori pe zi, într-o perioadă de timp de minim 72 de ore, în plus la schema de tratament standard care includea suplimentare de opioide controlată de către pacient. Reducerea utilizării de opioide prin tratamentul cu Dynastat în zilele 2 și 3 a fost de 7,2 mg și 2,8 mg (37%, respectiv 28%). Această reducere a utilizării opioidelor a fost însoțită de reduceri semnificative ale simptomelor asociate opioidelor raportate de pacient. A fost dovedită o reducere a senzației de durere, comparativ cu utilizarea de opioide în monoterapie. Același observații s-au făcut din studii suplimentare în alte arii chirurgicale. Nu sunt date

care să indice o scădere generală a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea de parecoxib atunci când este folosit în asociere cu opioidele, comparativ cu placebo.

Studii pentru evidențierea efectelor gastro-intestinale

În studiile pe termen scurt (7 zile) s-a constatat că, deși incidența ulcerelor sau eroziunilor gastro-duodenale evidențiate endoscopic la subiecți sănătoși, tineri și vârstnici (≥ 65 ani) cărora li s-a administrat Dynastat (5-21%) a fost mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (5-12%), aceasta a rămas semnificativ mai mică decât incidența observată în condițiile tratamentului cu AINS (66-90%).

Studii privind siguranța post bypass coronarian

În plus față de raportarea de rutină a evenimentelor adverse, au fost analizate categorii de evenimente prestabilite de către un comitet independent de experți, din două studii de siguranță controlate cu placebo la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib timp de cel puțin 3 zile urmat de transfer la tratamentul oral cu valdecoxib pentru o perioadă totală de 10-14 zile. Toți pacienții au beneficiat de măsurile standard de analgezie în cursul tratamentului.

Pacienților li s-au administrat doze mici de acid acetilsalicilic înainte de randomizare și pe parcursul celor 2 studii privind bypass-ul coronarian.

Primul studiu de bypass coronarian, studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, a evaluat pacienți tratați cu parecoxib i.v. 40 mg de două ori pe zi timp de minimum 3 zile, urmat de tratament cu valdecoxib 40 mg de două ori pe zi (grupul parecoxib/valdecoxib, $n=311$) sau placebo/placebo ($n=151$). Au fost evaluate nouă categorii de evenimente adverse prestabilite (evenimente cardiovasculare tromboembolice, pericardită, debut sau exacerbare a insuficienței cardiace congestive, insuficiență/disfuncție renală, complicații ale ulcerărilor gastro-intestinale superioare, hemoragii majore non-GI, infecții, complicații pulmonare non-infecțioase și deces). Incidența evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice (infarct miocardic, ischemie, accident cerebrovascular, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) în grupul parecoxib/valdecoxib a fost semnificativ ($p < 0,05$) mai mare comparativ cu grupul placebo/placebo, atât în cazul perioadei de administrare i.v. (2,2%, respectiv 0,0%), precum și pe întreaga perioadă de studiu (4,8%, respectiv 1,3%). Complicațiile plăgilor chirurgicale (majoritatea implicând plăgile sternale) au fost observate la o rată crescută în cazul tratamentului cu parecoxib/valdecoxib.

În al doilea studiu de bypass, au fost evaluate 4 categorii de evenimente prestabilite (cardiovasculare/tromboembolice, disfuncție/insuficiență renală, ulcer/hemoragie gastro-intestinală superioară, complicații ale plăgilor chirurgicale). Pacienții au fost randomizați în primele 24 de ore după intervenția de bypass, pentru: doza inițială de parecoxib 40 mg i.v., apoi 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, urmat de valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore) ($n=544$) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile; placebo i.v. urmat de valdecoxib oral ($n=544$); sau placebo i.v. urmat de placebo oral ($n=548$). O incidență semnificativ ($p = 0,033$) mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice a fost evidențiată în grupul de tratament parecoxib/valdecoxib (2%), comparativ cu grupul de tratament placebo/placebo (0,5%). De asemenea, tratamentul placebo/valdecoxib a fost asociat cu o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice față de tratamentul cu placebo, însă această diferență nu a fost semnificativă statistic. Trei din cele șase evenimente cardiovasculare/tromboembolice la grupul de tratament placebo/valdecoxib au fost înregistrate în timpul tratamentului cu placebo; acești pacienți nu au primit valdecoxib. Evenimentele prestabilite care au avut cea mai mare incidență în toate cele trei grupuri de tratament au inclus categoriile complicațiilor plăgilor chirurgicale, inclusiv infecțiile chirurgicale profunde și evenimentele în vindecarea plăgilor sternale.

Nu au existat diferențe semnificative între tratamentul activ și placebo pentru niciuna din celelalte categorii de evenimente prestabilite (disfuncție/insuficiență renală, complicații ale ulcerului gastro-intestinal superior sau complicații ale plăgilor chirurgicale).

Chirurgia generală

Într-un studiu extins (n=1050) privind chirurgia generală/chirurgia ortopedică majoră, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 40 mg parecoxib i.v., urmată de 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, apoi valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore, n=525) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile, sau placebo i.v., urmat de placebo oral (n=525). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește profilul general de siguranță, incluzând cele patru categorii de evenimente prestabilite descrise mai sus la al doilea studiu de bypass, pentru parecoxib/valdecoxib, comparativ cu tratamentul cu placebo la aceste cazuri post-chirurgicale.

Studii pentru evidențierea efectelor asupra plachetelor sanguine

Într-o serie de studii mici, cu doze repetate, efectuate la subiecți sănătoși tineri și vârstnici, cărora li s-au administrat 20 mg sau 40 mg Dynastat de două ori pe zi, nu s-au pus în evidență efecte asupra agregării plachetare și hemoragiilor, comparativ cu placebo. La subiecții tineri, Dynastat 40 mg administrat de două ori pe zi nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra inhibării funcțiilor plachetare mediată de acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea i.v. sau i.m., parecoxibul este hidrolizat enzimatic la nivel hepatic, fiind convertit rapid în valdecoxib, substanța farmacologic activă.

Absorbție

Expunerea la valdecoxib după administrarea unei doze unice de Dynastat, măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice funcție de timp (ASC) și prin concentrația maximă (C_{max}), variază aproximativ liniar pentru dozele clinice. După administrarea a două doze zilnice, ASC și C_{max} variază liniar până la 50 mg i.v. și 20 mg i.m.. Concentrațiile plasmatice de valdecoxib la starea de echilibru se ating în 4 zile dacă administrarea se face de două ori pe zi.

După administrarea i.v. și i.m., a unei doze unice de 20 mg parecoxib, C_{max} a valdecoxibului este atinsă în aproximativ 30 minute, respectiv aproximativ 1 oră. Expunerea la valdecoxib este similară, în ceea ce privește ASC și C_{max} , după administrarea i.v. sau i.m.. Expunerea la parecoxib este similară, în ceea ce privește ASC, după administrarea i.v. sau i.m.. În medie, C_{max} a parecoxibului după administrarea i.m. a fost mai mică decât după injectarea i.v. *in bolus*, fapt pus pe seama absorbției extravasculare mai mici după administrarea i.m.. Aceste scăderi nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic, deoarece C_{max} a valdecoxibului este comparabilă după administrarea i.m. sau i.v. de parecoxib.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al valdecoxibului după administrarea sa i.v. este de aproximativ 55 litri. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 98% pentru concentrațiile atinse la administrarea dozei maxime recomandate de 80 mg pe zi. Spre deosebire de parecoxib, valdecoxibul se distribuie extensiv în eritrocite.

Metabolizare

In vivo, parecoxibul este convertit rapid și aproape în totalitate la valdecoxib și acid propionic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 minute. Eliminarea valdecoxibului se face prin metabolizare hepatică intensă pe mai multe căi, incluzând izoenzimele 3A4 și 2C9 ale citocromului P 450 (CYP) și aproximativ 20% prin glucuronoconjugarea radicalului sulfonamidic. În plasma umană a fost identificat un metabolit hidroxilat al valdecoxibului (pe calea CYP), care este activ ca inhibitor de COX-2. Acesta reprezintă aproximativ 10% din concentrația valdecoxibului; din cauza concentrației mici a acestui metabolit, nu se așteaptă ca acesta să contribuie semnificativ la realizarea efectului clinic după administrarea dozelor terapeutice de parecoxib.

Eliminare

Valdecoxibul se elimină prin metabolizare hepatică, în urină regăsindu-se mai puțin de 5% sub formă de valdecoxib nemodificat. Parecoxibul nemodificat nu este detectat în urină, iar în fecale apar doar

cantități foarte mici (urme). Aproximativ 70% din doză se excretă în urină ca metaboliți inactivi. Clearance-ul plasmatic (CL_p) al valdecoxibului este de aproximativ 6 l/oră. După administrarea i.v. sau i.m. de parecoxib, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al valdecoxibului este de aproximativ 8 ore.

Vârstnici

Dynastat a fost administrat în cadrul studiilor farmacocinetice și terapeutice la 335 pacienți vârstnici (între 65 și 96 de ani). La subiecții vârstnici sănătoși, clearance-ul aparent oral al valdecoxibului a fost mai mic, conducând la o expunere plasmatică la valdecoxib mai mare cu aproximativ 40%, comparativ cu subiecții tineri sănătoși. După ajustarea în funcție de greutatea corporală, expunere plasmatică la valdecoxib la starea de echilibru a fost cu 16% mai mare la femeile vârstnice comparativ cu bărbații vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienți cu grade variate de insuficiență renală, administrarea i.v. a 20 mg Dynastat a dus la eliminarea rapidă din plasmă a parecoxibului. Deoarece calea renală nu este importantă pentru eliminarea valdecoxibului, nu s-au înregistrat modificări ale clearance-ului valdecoxibului la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată nu a dus la reducerea vitezei și intensității de transformare a parecoxibului în valdecoxib. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7-9), tratamentul trebuie început cu jumătate din doza de Dynastat recomandată uzual, iar doza maximă zilnică trebuie redusă la 40 mg, deoarece expunerea la valdecoxib a fost mai mult decât dublă (130%) la acești pacienți. Tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat, de aceea nu este recomandată folosirea Dynastat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate, chiar și în condițiile în care expunerea la parecoxib atinge valori de 2 ori mai mari decât valorile maxime atinse în timpul tratamentului. Totuși, în studii de toxicitate după doze repetate la câini și șobolani, expunerea sistemică la valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) a fost de aproximativ 0,8 din valoarea expunerii sistemice la subiecții umani vârstnici când s-a administrat doza terapeutică maximă recomandată de 80 mg pe zi. Dozele mai mari s-au asociat cu agravarea și întârzierea vindecării infecțiilor cutanate, efect asociat probabil cu inhibarea COX-2.

În testele de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate în cadrul studiilor la iepuri, incidența avorturilor post-nidare, a resorbțiilor și încetării creșterii în greutate a fătului au fost observate la doze care nu au avut efecte toxice la mamă. Nu s-au evidențiat efecte toxice ale parecoxibului asupra fertilității masculine și feminine la șobolani.

Nu au fost evaluate efectele parecoxibului în ultima parte a sarcinii sau în perioada pre- și post-natală.

La administrarea intravenoasă a unei doze unice de parecoxib la șobolani în perioada de lactație, concentrațiile parecoxibului, valdecoxibului și ale unui metabolit activ al valdecoxibului au fost similare în plasma maternă și în lapte.

Nu a fost evaluat potențialul carcinogen al parecoxibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenofosfat disodic
Acid fosforic și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Dynastat nu trebuie administrat în aceeași seringă împreună cu opioide.

Pentru reconstituire **nu** este recomandată folosirea soluției Ringer-Lactat sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție Ringer-Lactat, deoarece parecoxibul precipită în soluțiile rezultate.

Nu este recomandată folosirea apei pentru preparate injectabile sterile, deoarece soluția rezultată nu este izotonă.

După reconstituire

Dynastat nu trebuie administrat în aceeași seringă sau linie i.v. cu alte medicamente. Sistemul de injectare i.v. trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă (vezi pct. 6.6).

Nu este recomandată injectarea medicamentului reconstituit într-o perfuzie cu glucoză 50 mg/ml (5%), cu Ringer-Lactat sau alte soluții pentru administrare i.v., în afara celor menționate la pct. 6.6, deoarece poate precipita.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului nereconstituit este de 3 ani.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite, care nu trebuie refrigerată sau înghețată, a fost demonstrată pentru până la 24 ore la 25°C. Prin urmare, 24 de ore trebuie considerată perioada de valabilitate maximă a medicamentului reconstituit. Cu toate acestea, datorită importanței riscului de infectare microbiologică în cazul medicamentelor injectabile, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în afara cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă aceste cerințe nu au fost îndeplinite, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 12 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră de tip I (5 ml) cu dop din cauciuc butilic, închise cu un capac de tip „flip-off”, din polipropilenă, purpuriu și sigiliu din aluminiu.

Dynastat este disponibil în cutii a câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, Dynastat trebuie reconstituit. Dynastat nu conține conservanți, de aceea prepararea necesită manevre aseptice.

Solvenții pentru reconstituire

Pentru reconstituirea Dynastat pot fi folosiți următorii solvenți:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%)

Procedura de reconstituire

Se folosește o tehnică aseptică pentru reconstituirea parecoxibului liofilizat (ca parecoxib).

Se îndepărtează capacul flip-off purpuriu pentru a evidenția porțiunea centrală a dopului din cauciuc al flaconului cu 40 mg parecoxib. Se extrage cu o seringă și un ac sterile 2 ml dintr-unul din solvenții acceptați și se introduce acul prin porțiunea centrală a dopului din cauciuc, transferând solventul în flaconul de 40 mg. Se dizolvați complet pulberea prin mișcări ușoare de rotire și se inspectează vizual medicamentul reconstituit înainte de utilizare. Pentru o administrare unică trebuie extras întreg conținutul unui flacon.

După reconstituire lichidul trebuie să fie o soluție transparentă. Dynastat trebuie inspectat vizual înaintea administrării pentru a evidenția particule sau modificări de culoare. Soluția nu trebuie administrată dacă are modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule. Dynastat trebuie administrat în primele 24 de ore de la reconstituire (vezi pct. 6.3), altfel trebuie aruncat.

Medicamentul reconstituit este izoton.

Compatibilitatea soluției reconstituite cu alte soluții i.v.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat **doar** i.v. sau i.m. sau administrat în perfuzie i.v. cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Martie 2002

Date ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flacon cu pulbere: Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg (sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg). După reconstituire, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml. Fiecare 2 ml de pulbere reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză.

După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Dynastat conține sodiu aproximativ 0,44 mmol pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere injectabilă).

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Solvent: soluție clară, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicat în tratamentul pe termen scurt al durerii postoperatorii la adulți.

Decizia de a prescrie un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2) trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a riscurilor generale pentru pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 40 mg în administrare intravenoasă (i.v.) sau intramusculară (i.m.), urmată de 20 mg sau 40 mg la intervale de 6-12 ore, în funcție de necesități, fără a se depăși 80 mg pe zi.

Deoarece riscul cardiovascular al inhibitorilor specifici ai COX-2 poate crește odată cu doza și durata expunerii, trebuie să fie utilizată doza zilnică minimă eficace pe perioada cea mai scurtă posibil. Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată (vezi pct. 5.1).

Utilizarea concomitentă cu analgezice opioide

Analgezicele opioide pot fi utilizate concomitent cu parecoxib, administrate așa cum este descris în paragraful de mai sus. În toate evaluările clinice, parecoxib a fost administrat la un interval de timp fix, în timp ce opioidele au fost administrate la nevoie.

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Totuși, pentru pacienții vârstnici cu greutate mai mică de 50 kg, tratamentul trebuie început cu jumătate din doza de Dynastat recomandată uzual și reducerea dozei maxime la 40 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10), de aceea utilizarea la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 5.2). În general, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), tratamentul cu Dynastat trebuie început cu prudență, cu jumătate din doza recomandată uzual, iar doza maximă trebuie scăzută la 40 mg pe zi.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau la pacienții care au tendință la retenție lichidiană, inițierea tratamentului cu parecoxib se va face cu doza minimă recomandată (20 mg) iar funcția renală a pacientului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea parecoxibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea, parecoxib nu este recomandat la acești pacienți.

Mod de administrare

Injectarea i.v. *in bolus* poate fi făcută rapid, direct în venă sau într-o linie intravenoasă deja montată. Injectarea i.m. se va face lent și profund în masa musculară. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Când Dynastat este amestecat în soluție cu alte medicamente, poate precipita și, de aceea, Dynastat nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în timpul reconstituirii sau injectării. La acei pacienți la care trebuie folosit același sistem de injectare pentru administrarea unui alt medicament, sistemul de injectare trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat **numai** i.v. sau i.m. sau folosind o linie i.v. cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Injectarea printr-o linie i.v. folosită pentru administrarea glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat sau a altor soluții i.v. nementionate în acest punct **nu** este recomandată, deoarece soluția poate precipita.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții alergice grave la orice tip de medicament, în special reacții cutanate, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, sindromul reacției la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), necroliza epidermică toxică, eritemul polimorf sau la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastro-intestinală (GI).

Pacienți cu antecedente de bronhospasm, rinită acută, polipoză nazală, angioedem, urticarie sau alte reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori de COX-2.

Al treilea trimestru de sarcină și perioada alăptării (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Insuficiență hepatică severă (albumină serică <25 g/l sau scor Child-Pugh \geq 10).

Boală intestinală inflamatorie.

Insuficiență cardiacă congestivă (NYHA II-IV).

Tratamentul durerii postoperatorii după bypass-ul coronarian (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cardiopatie ischemică, arteriopatii periferice și/sau boli cerebrovasculare confirmate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dynastat a fost studiat în tratamentul chirurgical dentar, ortopedic, ginecologic (mai ales histerectomie) și by-pass coronarian. Experiența în alte tipuri de intervenții chirurgicale, cum sunt cele gastro-intestinale sau urologice, este limitată (vezi pct. 5.1).

Alte moduri de administrare în afară de i.v. sau i.m. (de exemplu intraarticular, intratecal) nu au fost studiate și nu trebuie utilizate.

Din cauza posibilului risc de creștere a reacțiilor adverse la doze mai mari de parecoxib, alți inhibitori de COX-2 și AINS, în cazul creșterii dozei de parecoxib pacienții trebuie supravegheați, iar dacă nu se constată creșterea eficacității, trebuie avute în vedere alte opțiuni terapeutice (vezi pct. 4.2). Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată (vezi pct. 5.1).

Dacă în timpul tratamentului disfuncția oricăruia dintre organele și sistemele descrise mai jos se agravează, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar.

Afecțiuni cardiovasculare

Inhibitorii COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare și trombotice în cazul administrării prelungite. Nu a fost determinată dimensiunea exactă a riscului asociat cu administrarea unei doze unice, nici durata exactă a tratamentului asociată cu riscul crescut.

Pacienții cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu parecoxib numai după o evaluare medicală atentă (vezi pct. 5.1).

Dacă la acești pacienți apar dovezi clinice de agravare a simptomelor clinice specifice, trebuie luate măsuri adecvate, inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib, dacă este necesar. Dynastat nu a fost studiat în alte intervenții de revascularizare cardiovasculară decât bypass al arterelor coronare cu grefon (BACG). Studii în cadrul altor tipuri de intervenții chirurgicale decât bypass-ul coronarian au inclus doar pacienți cu stadiu fizic de clasă I-III conform clasificării American Society of Anaesthesiology (ASA).

Acid acetilsalicilic și alte AINS

Inhibitorii de COX-2 nu pot substitui acidul acetilsalicilic în profilaxia bolilor cardiovasculare tromboembolice, deoarece nu au proprietăți antiplachetare. De aceea, tratamentul antiplachetar nu trebuie întrerupt (vezi pct. 5.1). Asocierea Dynastat cu warfarină sau alte anticoagulate orale se va face cu prudență (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de parecoxib și AINS altele decât acidul acetilsalicilic trebuie evitată.

Tratamentul cu Dynastat poate masca febra și alte semne ale inflamației (vezi pct. 5.1). În cazuri izolate, în asociere cu utilizarea AINS și în studiile non-clinice cu Dynastat, a fost observată agravarea infecțiilor țesuturilor moi (vezi pct. 5.3). Este necesară prudență la pacienții chirurgicali care primesc Dynastat, cu monitorizare pentru a depista eventuala apariție a semnelor de infecție la locul inciziei.

Afecțiuni gastro-intestinale

La pacienți tratați cu parecoxib, au fost constatate complicații la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (perforații, ulcere sau hemoragii [PUH]), uneori letale. Se recomandă prudență în cazul tratării pacienților cu risc de complicații gastro-intestinale la tratamentul cu AINS: vârstnici sau pacienți cu antecedente gastro-intestinale cum sunt ulcerările și hemoragiile GI sau pacienți tratați concomitent cu acid acetilsalicilic. Clasa AINS este asociată, de asemenea, cu creșterea complicațiilor GI la administrarea concomitentă de glucocorticoستيروizi, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, alte medicamente antiplachetare, alte AINS sau la pacienți care consumă alcool etilic. În cazul tratamentului cu parecoxib concomitent cu acidul acetilsalicilic (chiar și la doze mici), există o creștere suplimentară a riscului de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale (ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale).

Reacții cutanate

În cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu parecoxib au fost raportate reacții cutanate grave, inclusiv eritem multiform, dermatită exfoliativă și sindrom Stevens-Johnson (unele letale). În plus, cazuri letale de necroliză epidermică toxică, au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) și nu pot fi excluse în cazul parecoxibului (vezi pct. 4.8). Unele AINS și unii inhibitori selectivi COX-2 au fost asociați cu un risc crescut de erupții fixe generalizate buloase induse de medicament (EFGBIM). Sindromul DRESS poate apărea la expunerea la parecoxib pe baza altor reacții cutanate grave raportate cu expunerea la celecoxib și valdecoxib. Riscul acestor reacții pare mai mare la începutul tratamentului, debutul reacției fiind, în majoritatea situațiilor, în prima lună de tratament.

Medicul trebuie să monitorizeze în mod adecvat orice reacției cutanată gravă în timpul tratamentului, de exemplu prin consultații suplimentare ale pacientului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului orice reacție cutanată.

Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoaselor, sau a altor semne de hipersensibilitate. Se cunosc reacții cutanate grave la tratamentul cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de COX-2, ca și în cazul altor medicamente. Totuși, rata evenimentelor cutanate grave raportate pare mai mare în cazul valdecoxibului (metabolitul activ al parecoxibului) față de alți inhibitori selectivi de COX-2. Pacienții cu alergii la sulfonamide în antecedente prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.3). Pacienții fără alergii la sulfonamide în antecedente pot prezenta, de asemenea, un risc de apariție a reacțiilor cutanate grave.

Hipersensibilitate

Experiența după punerea pe piață a valdecoxibului și parecoxibului a cuprins rapoarte de reacții de hipersensibilitate (reacții anafilactice și edem angioneurotic) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste reacții au fost înregistrate la pacienții cu reacții de tip alergic la sulfonamide în antecedente (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu parecoxib trebuie întrerupt de la prima manifestare de hipersensibilitate.

În cadrul experienței după punerea pe piață a parecoxib, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă la scurt timp de la administrarea parecoxib. Unele dintre aceste cazuri au apărut fără alte simptome de anafilaxie. Medicul trebuie să fie pregătit să trateze hipotensiunea arterială severă.

Retenție lichidiană, edeme, afecțiuni renale

Asemenea altor medicamente care inhibă sinteza prostaglandinelor, și în cazul pacienților tratați cu parecoxib s-au observat retenție lichidiană și edeme. Prin urmare, parecoxibul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu funcție cardiacă compromisă, cu edeme pre-existente sau alte afecțiuni care predispun la sau sunt agravate de retenția lichidiană, incluzând pacienții care urmează un tratament cu diuretice sau pacienții care prezintă risc de hipovolemie. Dacă există dovezi clinice de agravare a stării acestor pacienți, trebuie luate măsuri corespunzătoare inclusiv întreruperea tratamentului cu parecoxib.

În cadrul supravegherii după punerea pe piață a parecoxibului au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8). Dynastat trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală

(vezi pct. 4.2) sau cu hipertensiune arterială sau la pacienții cu funcție cardiacă sau hepatică alterată sau alte afecțiuni care predispun la retenție lichidiană, deoarece inhibarea sintezei de prostaglandine poate duce la afectarea funcției renale și la retenție lichidiană în organism.

La pacienții deshidratați, inițierea tratamentului cu Dynastat trebuie făcută cu prudență. În acest caz, înainte de inițierea tratamentului cu Dynastat, este recomandată rehidratarea pacienților.

Hipertensiune arterială

Similar tuturor AINS, parecoxib poate duce la debutul unei hipertensiuni arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, contribuind astfel la creșterea incidenței evenimentelor cardiovasculare. Parecoxib, trebuie utilizate cu precauție la pacienții hipertensivi. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu parecoxib și pe parcursul tratamentului. Dacă tensiunea arterială crește în mod semnificativ, trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Insuficiență hepatică

Dynastat trebuie folosit cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) (vezi pct. 4.2).

Utilizarea în asociere cu anticoagulante orale

Utilizarea concomitentă a AINS cu anticoagulante orale crește riscul de sângerare. Anticoagulantele orale includ warfarina/cele de tip cumarinic și anticoagulantele orale inovatoare (de exemplu apixaban, dabigatran și rivaroxaban) (vezi pct. 4.5).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

La pacienții care primesc warfarină sau alte anticoagulante orale se va monitoriza tratamentul anticoagulant, în special în primele zile de la inițierea terapiei cu Dynastat, deoarece acești pacienți au risc crescut de complicații hemoragice. De aceea, la pacienții tratați cu anticoagulante orale, timpul INR de protrombină trebuie monitorizat cu atenție, mai ales în primele zile de la inițierea tratamentului cu parecoxib sau de la modificarea dozei acestuia (vezi pct. 4.4).

Dynastat nu are efect asupra inhibării agregării plachetare și asupra modificării timpilor de sângerare mediate de către acidul acetilsalicilic. Studiile clinice au arătat că Dynastat poate fi asociat cu doze mici de acid acetilsalicilic (≤ 325 mg). În aceste studii, ca și în cazul altor AINS, în timpul administrării concomitente de acid acetilsalicilic în doze mici, s-a observat un risc crescut de ulcerații gastro-intestinale sau alte complicații gastro-intestinale față de utilizarea de parecoxib în monoterapie (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă a parecoxibului și heparinei nu a modificat proprietățile farmacodinamice ale heparinei (timpul parțial de tromboplastină activată), comparativ cu administrarea heparinei în monoterapie.

Inhibarea prostaglandinelor de către AINS, inclusiv inhibitorii COX-2, poate diminua efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), al antagoniștilor angiotensinei II, al betablocanților și al diureticilor. Această interacțiune trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se administrează parecoxib concomitent cu inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, betablocanți și diuretici.

La pacienții vârstnici, cu depleție volemică (inclusiv cei care urmează tratament cu diuretice) sau cu funcție renală deteriorată, administrarea concomitentă de AINS, incluzând inhibitorii selectivi COX-2, cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II poate determina deteriorarea suplimentară a

funcției renale, incluzând posibila apariție a insuficienței renale acute. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și trebuie evaluată necesitatea monitorizării funcției renale la începutul tratamentului concomitent și periodic după aceea.

S-a sugerat că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporină sau tacrolimus crește efectul nefrototoxic al acestora din urmă, din cauza efectelor AINS asupra prostaglandinelor renale. Dacă se administrează parecoxib concomitent cu unul din aceste medicamente, funcția renală trebuie monitorizată.

Dynastat poate fi administrat concomitent cu analgezicele opioide. În studiile clinice, administrarea concomitentă de parecoxib a dus la reducerea semnificativă a necesității zilnice de administrare la nevoie a opioidelor.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii parecoxibului (sau metabolitului său activ valdecoxibul)

Parecoxibul este hidrolizat rapid la metabolitul său activ valdecoxib. Studiile efectuate la om au arătat că metabolizarea valdecoxibului este mediată în special de către izoenzimele CYP3A4 și 2C9.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 62%, respectiv 19%) în condițiile administrării Dynastat în asociere cu fluconazol (care inhibă în special CYP2C9), indicând faptul că doza de parecoxib trebuie redusă la pacienții care primesc tratament cu fluconazol.

Expunerea plasmatică (ASC și C_{max}) la valdecoxib a crescut (cu 38%, respectiv 24%) în condițiile administrării Dynastat în asociere cu ketoconazol (care inhibă CYP3A4), totuși, în general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care primesc ketoconazol.

Nu a fost studiat efectul produs de inducția enzimatică. Metabolizarea valdecoxibului poate fi crescută prin administrarea concomitentă de inductori enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina sau dexametazona.

Efectul parecoxibului (sau al metabolitului său activ, valdecoxibul) asupra farmacocineticii altor medicamente

Tratamentul cu valdecoxib (40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a dus la triplarea concentrațiilor plasmatice de dextrometorfan (substrat al CYP2D6). De aceea, administrarea Dynastat în asociere cu alte medicamente metabolizate predominant prin CYP2D6 și care au indice terapeutic îngust (de exemplu: flecainidă, propafenonă, metoprolol) trebuie făcută cu prudență.

Expunerea plasmatică la omeprazol (substrat al CYP2C19), administrat în doză de 40 mg o dată pe zi, a crescut cu 46% după administrarea de valdecoxib 40 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, în timp ce expunerea plasmatică la valdecoxib nu a fost modificată. Aceste rezultate arată că, deși valdecoxibul nu este metabolizat de CYP2C19, poate fi un inhibitor al acestei izoenzime. De aceea, administrarea Dynastat în asociere cu alte medicamente care reprezintă un substrat pentru CYP2C19 (de exemplu: fenitoină, diazepam sau imipramină) trebuie făcută cu prudență.

În două studii de interacțiune farmacocinetică la pacienții cu poliartrită reumatoidă cărora li s-a administrat o doză stabilă de metotrexat o dată pe săptămână (5-20 mg/săptămână, ca doză orală sau intramusculară unică), valdecoxib oral (10 mg de două ori pe zi sau 40 mg de două ori pe zi) a avut un efect mic sau niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de metotrexat în stare de echilibru. Totuși, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de metotrexat cu AINS, întrucât administrarea AINS poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice de metotrexat. Trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată a efectelor toxice specifice metotrexatului la administrarea concomitentă de parecoxib și metotrexat.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și litiu duce la scăderea semnificativă a clearance-ului plasmatic (cu 25%) și renal (cu 30%) ale litiului, expunerea plasmatică la litiu fiind cu 34% mai mare decât după administrarea litiului în monoterapie. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată atent la pacienții cărora li se administrează litiu, la începutul și în momentul modificării tratamentului cu parecoxib.

Administrarea concomitentă de valdecoxib și glibenclamidă (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (expunerea) sau farmacodinamia glibenclamidei (valorile glicemiei și insulinei).

Anestezicele injectabile

Administrarea concomitentă de 40 mg parecoxib i.v. și propofol (substrat al CYP2C9) sau midazolam (substrat al CYP3A4) nu a afectat farmacocinetica (metabolizarea și expunerea) sau farmacodinamia (efectele observate pe EEG, testele psihomotorii și trezirea după anestezie) propofolului i.v. sau midazolamului i.v.. În plus, administrarea concomitentă a valdecoxibului nu a avut efecte semnificative clinic asupra metabolizării hepatice sau intestinale, mediate prin intermediul CYP3A4, a midazolamului administrat oral. Administrarea i.v. a 40 mg parecoxib nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii fentanilului i.v. sau alfentanilului i.v. (substraturi ale CYP3A4).

Anestezicele inhalatorii

Nu s-au realizat studii specifice de interacțiune. În studiile efectuate asupra pacienților chirurgicali cărora li s-a administrat pre-operator parecoxib, nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice între parecoxibul și anestezicele inhalatorii (oxid nitric și izofluran) (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații adecvate privind utilizarea parecoxibului la femeile gravide sau în timpul travaliului. Cu toate acestea, inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea efecte adverse asupra sarcinii. Informațiile din studii epidemiologice indică un risc crescut de avort spontan după utilizarea inhibitorilor de sinteză a prostaglandinelor la începutul a sarcinii. Studiile la animale au arătat că administrarea unor inhibitori de sinteză a prostaglandinelor, inclusiv a parecoxibului, are ca rezultat o creștere a incidenței pierderii sarcinii pre- și post- implantare și a letalității embrio-fetale (vezi pct. 5.1 și 5.3). Din cea de-a 20-a săptămână de sarcină mai departe, utilizarea Dynastat poate provoca oligohidramnios, care rezultă din disfuncția renală fetală. Acesta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil după oprirea definitivă. În plus, au existat raportări de îngustare a canalului arterial după tratamentul în cel de-al doilea trimestru, care în majoritate s-au rezolvat după oprirea tratamentului. De aceea, pe perioada primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, Dynastat nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Dynastat este utilizat de femei care încearcă să rămână gravide, sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai scăzută și durata tratamentului cât mai scurtă cu putință. Trebuie avută în vedere monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și îngustarea canalului arterial după expunerea la Dynastat timp de câteva zile începând din săptămâna 20 de sarcină și mai departe. Dynastat trebuie oprit definitiv dacă se constată oligohidramnios sau îngustarea canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (îngustare/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici;

- inhibarea contracțiilor uterine care duce la travaliu întârziat sau prelungit.

Prin urmare, Dynastat este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Administrarea unei doze unice de parecoxib la femeile care alăptează, după o naștere prin cezariană, a determinat trecerea unei cantități relativ mici de parecoxib și a metabolitului său activ, valdecoxib, în laptele matern, aceasta determinând o doză relativă scăzută pentru sugar (aproximativ 1% din doza maternă ajustată în funcție de greutate). Dynastat nu trebuie administrat femeilor care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În cazul femeilor care doresc să rămână gravide, nu este recomandată folosirea Dynastat, precum și a oricărui medicament care inhibă ciclooxigenaza/sinteza de prostaglandine (vezi pct. 4.3, 5.1 și 5.3).

În funcție de mecanismul de acțiune, utilizarea AINS poate întârzia sau preveni ruptura foliculilor ovarieni, care a fost asociată la anumite femei cu infertilitate reversibilă. În cazul femeilor care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt supuse unor investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu AINS, inclusiv Dynastat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli, vertij sau somnolență după administrarea Dynastat nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă pentru Dynastat este greață. Cele mai grave reacții apar mai puțin frecvent până la rar și includ evenimente cardiovasculare precum infarct miocardic și hipotensiune arterială severă, precum și reacții de hipersensibilitate precum anafilaxie, angioedem și reacții cutanate severe. După intervenția de bypass coronarian, pacienții cărora li s-a administrat Dynastat pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse de tipul evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice (incluzând infarct miocardic, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitor, embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, vezi pct. 4.3 și 5.1), infecțiilor chirurgicale profunde și complicațiilor plăgii sternale.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib (N=5402) în cadrul a 28 de studii clinice placebo controlate. Reacțiile adverse raportate în cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a medicamentului au fost încadrate la categoria “frecvență necunoscută” deoarece frecvența acestora nu poate fi estimată din datele disponibile. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile sunt listate utilizând terminologia MedDRA și sunt aranjate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse la medicament				
<i>Foarte frecvente</i> (≥1/10)	<i>Frecvente</i> (≥1/100 și <1/10)	<i>Mai puțin frecvente</i> (≥1/1000 și <1/100)	<i>Rare</i> (≥1/10000 și <1/1000)	<i>Frecvență necunoscută</i>
<u>Infecții și infestări</u>				
	Faringită, osteită alveolară	Secreție seroasă anormală a plăgii sternale, infecții ale plăgilor		
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>				
	Anemie post-operatorie	Trombocitopenie		
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				
			Reacție anafilactoidă	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>				
	Hipokaliemie	Hiperglicemie, anorexie		
<u>Tulburări psihice</u>				
	Agitație, insomnie			
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>				
	Hipoestezie, amețeli	Tulburări cerebrovasculare		
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>				
		Otalgie		
<u>Tulburări cardiace</u>				
		Infarct miocardic, bradicardie		Șoc hipotensiv, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie
<u>Tulburări vasculare</u>				
	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială (agravare), hipotensiune arterială ortostatică		
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>				
	Insuficiență respiratorie	Embolie pulmonară		Dispnee
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>				
Greață	Dureri abdominale, vărsături, constipație, dispepsie, flatulență	Ulcerații gastro-duodenale, boala de reflux gastroesofagian, xerostomie, zgomete intestinale anormale	Pancreatită, esofagită, edem bucal (edem perioral)	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>				
	Prurit, hiperhidroză	Echimoză, erupție cutanată, urticarie		Sindrom Stevens – Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>				
	Dureri lombare	Artralgie		

Frecvența reacțiilor adverse la medicament				
<i>Foarte frecvente</i> (≥1/10)	<i>Frecvente</i> (≥1/100 și <1/10)	<i>Mai puțin frecvente</i> (≥1/1000 și <1/100)	<i>Rare</i> (≥1/10000 și <1/1000)	<i>Frecvență necunoscută</i>
<u><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></u>				
	Oligurie		Insuficiență renală acută	Insuficiență renală
<u><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></u>				
	Edeme periferice	Astenie, durere la nivelul locului injectării, reacție la nivelul locului injectării		Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxia și angioedem
<u><i>Investigații diagnostice</i></u>				
	Creșterea creatininemiei	Creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine, creșterea valorilor lactat dehidrogenazei sanguine, creșterea valorilor AST, creșterea valorilor ALT, creșterea valorilor ureei sanguine		
<u><i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i></u>				
		Complicații postoperatorii (la nivel cutanat)		

Descrierea anumitor reacții adverse

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a fost necroliză epidermică toxică la utilizarea valdecoxib și aceasta nu poate fi exclusă în cazul parecoxib (vezi pct. 4.4). De asemenea, următoarele reacții adverse rare, grave au fost raportate în timpul utilizării AINS și nu pot fi excluse pentru Dynastat: bronhospasm și hepatită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cazurile raportate de supradozaj cu parecoxib au fost asociate cu reacții adverse care au fost descrise, de asemenea, în cazul dozelor recomandate de parecoxib.

În caz de supradozaj acut, pacienții trebuie să primească tratament simptomatic și de susținere. Nu există niciun antidot specific. Parecoxib este un precursor al valdecoxib. Valdecoxibul nu poate fi eliminat prin hemodializă. Stimularea diurezei sau alcalinizarea urinei nu sunt eficiente, datorită legării în mare măsură a valdecoxibului de proteinele plasmatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antiinflamatoare și antireumatice, Coxibi, codul ATC: M01AH04

Parecoxibul este un precursor al valdecoxibului. În intervalul de doze utilizate în practica clinică, valdecoxibul este un inhibitor selectiv al COX-2. Ciclooxygenaza este responsabilă de sinteza prostaglandinelor. Au fost identificate două izoforme: COX-1 și COX-2. COX-2 este izoforma indusă de stimuli pro-inflamatori și este principala enzimă responsabilă de sinteza mediatorilor prostanoizi ai durerii, inflamației și febrei. De asemenea, COX-2 este implicată în ovulație, nidare și închiderea canalului arterial, în reglarea funcției renale și funcțiilor sistemului nervos central (producerea febrei, percepția durerii și funcția cognitivă). Pare să aibă un rol și în vindecarea ulcerului. COX-2 a fost identificată în țesutul periferic ulcerului gastric la bărbați, dar implicarea sa în vindecarea ulcerului nu a fost stabilită.

Diferența dintre unele AINS inhibitoare ale COX-1 și inhibitorii selectivi ai COX-2 în ceea ce privește acțiunea antiplachetară poate fi clinic semnificativă la pacienții cu risc de reacții tromboembolice. Inhibitorii selectivi ai COX-2 inhibă formarea prostaciclinei periferice (și, de aceea, posibil și a prostaciclinei endoteliale), fără afectarea tromboxanului plachetar. Încă nu a fost stabilită importanța clinică a acestor observații.

Parecoxib a fost utilizat pentru o varietate de intervenții chirurgicale majore și minore. Eficacitatea Dynastat a fost dovedită în cadrul unor studii efectuate la pacienți care au prezentat dureri după intervenții chirurgicale stomatologice, ginecologice (histerectomie), ortopedice (protezarea genunchiului și șoldului) și după bypass coronarian. Primul efect analgezic a fost perceput la 7-13 minute, efectul analgezic semnificativ clinic putând fi evidențiat după 23-29 minute; iar efectul maxim a apărut în primele 2 ore de la administrarea i.v. sau i.m. a unei doze unice de 40 mg Dynastat. Intensitatea efectului analgezic al dozei de 40 mg a fost comparabilă cu cea a dozei de 60 mg ketorolac i.m. sau 30 mg ketorolac i.v.. După o doză unică, durata analgeziei a fost dependentă de doză și de modelul clinic de durere și a fost cuprinsă între 6 și peste 12 ore.

Utilizarea parecoxib mai mult de 3 zile

Majoritatea studiilor au fost concepute pentru dozarea parecoxib până la cel mult 3 zile. Datele de la 3 studii randomizate controlate cu placebo, acolo unde protocoalele au permis tratamentul cu parecoxib pentru >3 zile au fost cumulate și analizate. În analiza cumulată a 676 de pacienți, la 318 s-a administrat placebo și la 358 s-a administrat parecoxib. Dintre pacienții tratați cu parecoxib, la 317 pacienți s-a administrat parecoxib timp de până la 4 zile, la 32 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai 8 pacienți au fost tratați timp de până la 6 zile și 1 pacient timp de 7 sau mai multe zile. Dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, la 270 de pacienți s-a administrat placebo timp de până la 4 zile, la 43 de pacienți timp de până la 5 zile, în vreme ce numai la 3 pacienți la care s-a administrat timp de până la 6 zile și la 2 pacienți timp de 7 sau mai multe zile. Ambele grupuri au avut caracteristici demografice similare. Durata medie (DS) a tratamentului a fost de 4,1 (0,4) zile pentru parecoxib și 4,2 (0,5) zile pentru placebo, intervalul a fost de 4-7 zile pentru parecoxib și 4-9 zile pentru placebo. Apariția evenimentelor adverse la pacienții cărora li s-a administrat parecoxib pentru 4-7 zile (durata medie 4 zile) a fost scăzută după ziua 3 de tratament și similară cu placebo.

Efecte opioid-substitutive

Într-un studiu placebo-controlat de chirurgie generală și ortopedică (n = 1050), pacienții cărora li s-a administrat Dynastat, prin inițiere cu o doză parenterală de 40 mg i.v., urmată de 20 mg de două ori pe zi, într-o perioadă de timp de minim 72 de ore, în plus la schema de tratament standard care includea suplimentare de opioide controlată de către pacient. Reducerea utilizării de opioide prin tratamentul cu Dynastat în zilele 2 și 3 a fost de 7,2 mg și 2,8 mg (37%, respectiv 28%). Această reducere a utilizării opioidelor a fost însoțită de reduceri semnificative ale simptomelor asociate opioidelor raportate de pacient. A fost dovedită o reducere a senzației de durere, comparativ cu utilizarea de opioide în monoterapie. Același observații s-au făcut din studii suplimentare în alte arii chirurgicale. Nu sunt date

care să indice o scădere generală a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea de parecoxib atunci când este folosit în asociere cu opioidele, comparativ cu placebo.

Studii pentru evidențierea efectelor gastro-intestinale

În studiile pe termen scurt (7 zile) s-a constatat că, deși incidența ulcerelor sau eroziunilor gastro-duodenale evidențiate endoscopic la subiecți sănătoși, tineri și vârstnici (≥ 65 ani) cărora li s-a administrat Dynastat (5-21%) a fost mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (5-12%), aceasta a rămas semnificativ mai mică decât incidența observată în condițiile tratamentului cu AINS (66-90%).

Studii privind siguranța post bypass coronarian

În plus față de raportarea de rutină a evenimentelor adverse, au fost analizate categorii de evenimente prestabilite de către un comitet independent de experți, din două studii de siguranță controlate cu placebo la pacienți cărora li s-a administrat parecoxib timp de cel puțin 3 zile urmat de transfer la tratamentul oral cu valdecoxib pentru o perioadă totală de 10-14 zile. Toți pacienții au beneficiat de măsurile standard de analgezie în cursul tratamentului.

Pacienților li s-au administrat doze mici de acid acetilsalicilic înainte de randomizare și pe parcursul celor 2 studii privind bypass-ul coronarian.

Primul studiu de bypass coronarian, studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 14 zile, a evaluat pacienți tratați cu parecoxib i.v. 40 mg de două ori pe zi timp de minimum 3 zile, urmat de tratament cu valdecoxib 40 mg de două ori pe zi (grupul parecoxib/valdecoxib, $n=311$) sau placebo/placebo ($n=151$). Au fost evaluate nouă categorii de evenimente adverse prestabilite (evenimente cardiovasculare tromboembolice, pericardită, debut sau exacerbare a insuficienței cardiace congestive, insuficiență/disfuncție renală, complicații ale ulcerărilor gastro-intestinale superioare, hemoragii majore non-GI, infecții, complicații pulmonare non-infecțioase și deces). Incidența evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice (infarct miocardic, ischemie, accident cerebrovascular, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) în grupul parecoxib/valdecoxib a fost semnificativ ($p<0,05$) mai mare comparativ cu grupul placebo/placebo, atât în cazul perioadei de administrare i.v. (2,2%, respectiv 0,0%), precum și pe întreaga perioadă de studiu (4,8%, respectiv 1,3%). Complicațiile plăgilor chirurgicale (majoritatea implicând plăgile sternale) au fost observate la o rată crescută în cazul tratamentului cu parecoxib/valdecoxib.

În al doilea studiu de bypass, au fost evaluate 4 categorii de evenimente prestabilite (cardiovasculare/tromboembolice, disfuncție/insuficiență renală, ulcer/hemoragie gastro-intestinală superioară, complicații ale plăgilor chirurgicale). Pacienții au fost randomizați în primele 24 de ore după intervenția de bypass, pentru: doza inițială de parecoxib 40 mg i.v., apoi 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, urmat de valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore) ($n=544$) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile; placebo i.v. urmat de valdecoxib oral ($n=544$); sau placebo i.v. urmat de placebo oral ($n=548$). O incidență semnificativ ($p=0,033$) mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice a fost evidențiată în grupul de tratament parecoxib/valdecoxib (2%), comparativ cu grupul de tratament placebo/placebo (0,5%). De asemenea, tratamentul placebo/valdecoxib a fost asociat cu o incidență mai mare a evenimentelor cardiovasculare/tromboembolice față de tratamentul cu placebo, însă această diferență nu a fost semnificativă statistic. Trei din cele șase evenimente cardiovasculare/tromboembolice la grupul de tratament placebo/valdecoxib au fost înregistrate în timpul tratamentului cu placebo; acești pacienți nu au primit valdecoxib. Evenimentele prestabilite care au avut cea mai mare incidență în toate cele trei grupuri de tratament au inclus categoriile complicațiilor plăgilor chirurgicale, inclusiv infecțiile chirurgicale profunde și evenimentele în vindecarea plăgilor sternale.

Nu au existat diferențe semnificative între tratamentul activ și placebo pentru niciuna din celelalte categorii de evenimente prestabilite (disfuncție/insuficiență renală, complicații ale ulcerului gastro-intestinal superior sau complicații ale plăgilor chirurgicale).

Chirurgia generală

Într-un studiu extins (n=1050) privind chirurgia generală/chirurgia ortopedică majoră, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 40 mg parecoxib i.v., urmată de 20 mg i.v. la intervale de 12 ore timp de minimum 3 zile, apoi valdecoxib oral (20 mg la intervale de 12 ore, n=525) pentru restul zilelor din cadrul unui tratament de 10 zile, sau placebo i.v., urmat de placebo oral (n=525). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește profilul general de siguranță, incluzând cele patru categorii de evenimente prestabilite descrise mai sus la al doilea studiu de bypass, pentru parecoxib /valdecoxib, comparativ cu tratamentul cu placebo la aceste cazuri post-chirurgicale.

Studii pentru evidențierea efectelor asupra plachetelor sanguine

Într-o serie de studii mici, cu doze repetate, efectuate la subiecți sănătoși tineri și vârstnici, cărora li s-au administrat 20 mg sau 40 mg Dynastat de două ori pe zi, nu s-au pus în evidență efecte asupra agregării plachetare și hemoragiilor, comparativ cu placebo. La subiecții tineri, Dynastat 40 mg administrat de două ori pe zi nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra inhibării funcțiilor plachetare mediată de acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea i.v. sau i.m., parecoxibul este hidrolizat enzimatic la nivel hepatic, fiind convertit rapid în valdecoxib, substanța farmacologic activă.

Absorbție

Expunerea la valdecoxib după administrarea unei doze unice de Dynastat, măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice funcție de timp (ASC) și prin concentrația maximă (C_{max}), variază aproximativ liniar pentru dozele clinice. După administrarea a două doze zilnice, ASC și C_{max} variază liniar până la 50 mg i.v. și 20 mg i.m.. Concentrațiile plasmatice de valdecoxib la starea de echilibru se ating în 4 zile dacă administrarea se face de două ori pe zi.

După administrarea i.v. și i.m., a unei doze unice de 20 mg parecoxib, C_{max} a valdecoxibului este atinsă în aproximativ 30 minute, respectiv aproximativ 1 oră. Expunerea la valdecoxib este similară, în ceea ce privește ASC și C_{max} , după administrarea i.v. sau i.m.. Expunerea la parecoxib este similară, în ceea ce privește ASC, după administrarea i.v. sau i.m.. În medie, C_{max} a parecoxibului după administrarea i.m. a fost mai mică decât după injectarea i.v. *in bolus*, fapt pus pe seama absorbției extravasculare mai mici după administrarea i.m.. Aceste scăderi nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic, deoarece C_{max} a valdecoxibului este comparabilă după administrarea i.m. sau i.v. de parecoxib.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al valdecoxibului după administrarea sa i.v. este de aproximativ 55 litri. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 98% pentru concentrațiile atinse la administrarea dozei maxime recomandate de 80 mg pe zi. Spre deosebire de parecoxib, valdecoxibul se distribuie extensiv în eritrocite.

Metabolizare

In vivo, parecoxibul este convertit rapid și aproape în totalitate la valdecoxib și acid propionic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 22 minute. Eliminarea valdecoxibului se face prin metabolizare hepatică intensă pe mai multe căi, incluzând izoenzimele 3A4 și 2C9 ale citocromului P 450 (CYP) și aproximativ 20% prin glucuronoconjugarea radicalului sulfonamidic. În plasma umană a fost identificat un metabolit hidroxilat al valdecoxibului (pe calea CYP), care este activ ca inhibitor de COX-2. Acesta reprezintă aproximativ 10% din concentrația valdecoxibului; din cauza concentrației mici a acestui metabolit, nu se așteaptă ca acesta să contribuie semnificativ la realizarea efectului clinic după administrarea dozelor terapeutice de parecoxib.

Eliminare

Valdecoxibul se elimină prin metabolizare hepatică, în urină regăsindu-se mai puțin de 5% sub formă de valdecoxib nemodificat. Parecoxibul nemodificat nu este detectat în urină, iar în fecale apar doar

cantități foarte mici (urme). Aproximativ 70% din doză se excretă în urină ca metaboliți inactivi. Clearance-ul plasmatic (CL_p) al valdecoxibului este de aproximativ 6 l/oră. După administrarea i.v. sau i.m. de parecoxib, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al valdecoxibului este de aproximativ 8 ore.

Vârstnici

Dynastat a fost administrat în cadrul studiilor farmacocinetice și terapeutice la 335 pacienți vârstnici (între 65 și 96 de ani). La subiecții vârstnici sănătoși, clearance-ul aparent oral al valdecoxibului a fost mai mic, conducând la o expunere plasmatică la valdecoxib mai mare cu aproximativ 40%, comparativ cu subiecții tineri sănătoși. După ajustarea în funcție de greutatea corporală, expunere plasmatică la valdecoxib la starea de echilibru a fost cu 16% mai mare la femeile vârstnice comparativ cu bărbații vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienți cu grade variate de insuficiență renală, administrarea i.v. a 20 mg Dynastat a dus la eliminarea rapidă din plasmă a parecoxibului. Deoarece calea renală nu este importantă pentru eliminarea valdecoxibului, nu s-au înregistrat modificări ale clearance-ului valdecoxibului la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată nu a dus la reducerea vitezei și intensității de transformare a parecoxibului în valdecoxib. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7-9), tratamentul trebuie început cu jumătate din doza de Dynastat recomandată uzual, iar doza maximă zilnică trebuie redusă la 40 mg, deoarece expunerea la valdecoxib a fost mai mult decât dublă (130%) la acești pacienți. Tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiat, de aceea nu este recomandată folosirea Dynastat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate, chiar și în condițiile în care expunerea la parecoxib atinge valori de 2 ori mai mari decât valorile maxime atinse în timpul tratamentului. Totuși, în studii de toxicitate după doze repetate la câini și șobolani, expunerea sistemică la valdecoxib (metabolitul activ al parecoxibului) a fost de aproximativ 0,8 din valoarea expunerii sistemice la subiecții umani vârstnici când s-a administrat doza terapeutică maximă recomandată de 80 mg pe zi. Dozele mai mari s-au asociat cu agravarea și întârzierea vindecării infecțiilor cutanate, efect asociat probabil cu inhibarea COX-2.

În testele de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate în cadrul studiilor la iepuri, incidența avorturilor post-nidare, a resorbțiilor și încetării creșterii în greutate a fătului au fost observate la doze care nu au avut efecte toxice la mamă. Nu s-au evidențiat efecte toxice ale parecoxibului asupra fertilității masculine și feminine la șobolani.

Nu au fost evaluate efectele parecoxibului în ultima parte a sarcinii sau în perioada pre- și post-natală.

La administrarea intravenoasă a unei doze unice de parecoxib la șobolani în perioada de lactație, concentrațiile parecoxibului, valdecoxibului și ale unui metabolit activ al valdecoxibului au fost similare în plasma maternă și în lapte.

Nu a fost evaluat potențialul carcinogen al parecoxibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Hidrogenofosfat disodic

Acid fosforic și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Solvent

Clorură de sodiu

Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Dynastat nu trebuie administrat în aceeași seringă împreună cu opioide.

Pentru reconstituire **nu** este recomandată folosirea soluției Ringer-Lactat sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție Ringer-Lactat, deoarece parecoxibul precipită în soluțiile rezultate.

Nu este recomandată folosirea apei pentru preparate injectabile, deoarece soluția rezultată nu este izotonă.

După reconstituire

Dynastat nu trebuie administrat în aceeași seringă sau linie i.v. cu un alte medicamente. Sistemul de injectare i.v. trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă (vezi pct. 6.6).

Nu este recomandată injectarea medicamentului reconstituit într-o perfuzie cu glucoză 50 mg/ml (5%), cu Ringer-Lactat sau alte soluții pentru administrare i.v., în afara celor menționate la pct. 6.6, deoarece poate precipita.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului nereconstituit este de 3 ani.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite, care nu trebuie refrigerată sau înghețată, a fost demonstrată pentru până la 24 ore la 25°C. Prin urmare, 24 de ore trebuie considerată perioada de valabilitate maximă a medicamentului reconstituit. Cu toate acestea, datorită importanței riscului de infectare microbiologică în cazul medicamentelor injectabile, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în afara cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă aceste cerințe nu au fost îndeplinite, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 12 ore la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane cu parecoxib sodic

Flacoane din sticlă incoloră de tip I (5 ml) cu dop din cauciuc butilic, închise cu un capac de tip „flip-off”, din polipropilenă, purpuriu și sigiliu din aluminiu.

Fiole cu solvent

Fiole a 2 ml: fiole din sticlă incoloră de tip I

Dynastat este disponibil într-un flacon steril, unidoză care este ambalat în cutie cu o fiolă a 2 ml cu un volum de 2 ml soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). (vezi în continuare diferitele ambalaje).

Ambalaje

cutie 1 + 1: conține 1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu solvent.

Cutie 3 + 3: conține 3 flacoane cu pulbere și 3 fiole cu solvent.

Cutie 5 + 5: conține 5 flacoane cu pulbere și 5 fiole cu solvent.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, Dynastat trebuie reconstituit. Dynastat nu conține conservanți, de aceea reconstituirea necesită manevre aseptice.

Solvenții pentru reconstituire

Dynastat 40 mg se reconstituie cu 2 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Alți solvenți acceptați pentru reconstituirea Dynastat sunt **doar**:

- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%)

Procedura de reconstituire

Se folosește o tehnică aseptică pentru reconstituirea parecoxibului liofilizat (ca parecoxib).

Se îndepărtează capacul flip-off purpuriu pentru a evidenția porțiunea centrală a dopului din cauciuc al flaconului cu 40 mg parecoxib. Se extrage cu o seringă și un ac sterile 2 ml dintr-unul din solvenții acceptați și se introduce acul prin porțiunea centrală a dopului din cauciuc, transferând solventul în flaconul de 40 mg. Se dizolvă complet pulberea prin mișcări ușoare de rotire și se inspectează vizual medicamentul reconstituit înainte de utilizare. Pentru o administrare unică trebuie extras întreg conținutul unui flacon.

După reconstituire lichidul trebuie să fie o soluție transparentă. Dynastat trebuie inspectat vizual înaintea administrării pentru a evidenția particule sau modificări de culoare. Soluția nu trebuie administrată dacă are modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule. Dynastat trebuie administrat în primele 24 de ore de la reconstituire (vezi pct. 6.3), altfel trebuie aruncat.

Medicamentul reconstituit este izoton.

Compatibilitatea soluției reconstituite cu alte soluții i.v.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat **doar** i.v. sau i.m. sau administrat în perfuzie i.v. cu:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/006-008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Martie 2002
Date ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: flacoane 40 mg

TEXTUL CUTIEI - EU/1/02/209/005

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă

parecoxib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml. Astfel, fiecare 2 ml de soluție reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și hidrogenofosfat disodic, acid fosforic și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare unică.

Administrare intravenoasă sau intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat (până la 24 de ore dacă a fost preparat în condiții aseptice) și nu trebuie înghețat sau refrigerat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii. Vezi prospectul pentru mai multe informații cu privire la păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI: 40 mg

TEXT PENTRU ETICHETA FLACONULUI - EU/1/02/209/005

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynastat 40 mg pulbere injectabilă

parecoxib
i.v./i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

TEXTUL CUTIEI - EU/1/02/209/006

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

parecoxib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml. Astfel, fiecare 2 ml de soluție reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și hidrogenofosfat disodic, acid fosforic și hidroxid de sodiu.

O fiolă cu 2 ml solvent conține clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 fiolă cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare unică.

Administrare intravenoasă sau intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat (până la 24 de ore dacă a fost preparat în condiții aseptice) și nu trebuie înghețat sau refrigerat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii.
Vezi prospectul pentru mai multe informații cu privire la păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL CUTIEI: 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

TEXTUL CUTIEI - EU/1/02/209/007

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

parecoxib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația finală de parecoxib este de 20 mg/ml. Astfel, fiecare 2 ml de soluție reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și hidrogenofosfat disodic, acid fosforic și hidroxid de sodiu.

O fiolă cu 2 ml solvent conține clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

3 flacoane cu pulbere și 3 fiole cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare unică.

Administrare intravenoasă sau intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat (până la 24 de ore dacă a fost preparat în condiții aseptice) și nu trebuie înghețat sau refrigerat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii. Vezi prospectul pentru mai multe informații cu privire la păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

TEXTUL CUTIEI: 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

TEXTUL CUTIEI - EU/1/02/209/008

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynastat 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

parecoxib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține parecoxib 40 mg sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația de parecoxib este de 20 mg/ml. Astfel, fiecare 2 ml de soluție reconstituită conțin 40 mg de parecoxib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și hidrogenofosfat disodic, acid fosforic și hidroxid de sodiu.

O fiolă cu 2 ml solvent conține clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

5 flacoane cu pulbere și 5 fiole cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare unică.

Administrare intravenoasă sau intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat (până la 24 de ore dacă a fost preparat în condiții aseptice) și nu trebuie înghețat sau refrigerat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii
Vezi prospectul pentru mai multe informații cu privire la păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/209/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynastat 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI: 40 mg

TEXT PENTRU ETICHETA FLACONULUI - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 și EU/1/02/209/008

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynastat 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă
parecoxib
i.v./i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI CU SOLVENT: 2 ml

TEXT PENTRU ETICHETA FIOLEI - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 și EU/1/02/209/008

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Solvent pentru Dynastat 40 mg

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Dynastat 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă parecoxib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dynastat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dynastat
3. Cum să utilizați Dynastat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dynastat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dynastat și pentru ce se utilizează

Dynastat conține substanța activă parecoxib.

Dynastat este utilizat la adulți pentru tratamentul pe termen scurt al durerii după o intervenție chirurgicală. Medicamentul face parte dintr-o familie de medicamente numite inhibitori de COX-2 (aceasta este prescurtarea pentru *inhibitori de ciclooxigenază-2*). Durerea și tumefacția sunt provocate uneori de substanțe din organism denumite *prostaglandine*. Dynastat acționează prin scăderea cantității acestor prostaglandine

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dynastat

Nu utilizați Dynastat

- dacă sunteți alergic la parecoxib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică gravă (în special la nivelul pielii) la orice medicament
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la o clasă de medicamente denumite „sulfonamide” (de exemplu, anumite antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor)
- dacă aveți în prezent ulcer gastric sau intestinal sau hemoragie la nivelul stomacului sau intestinului
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la acidul acetilsalicilic, la alte AINS (de exemplu, ibuprofen) sau la inhibitorii de COX-2. Reacțiile pot include respirație șuierătoare (bronhospasm), obstrucție nazală severă, mâncărime a pielii, erupții cutanate sau tumefacție la nivelul feței, buzelor sau limbii, alte reacții alergice sau polipi nazali după ce ați utilizat aceste medicamente
- dacă sunteți gravidă peste 6 luni
- dacă alăptați
- dacă aveți o boală hepatică severă
- dacă aveți o boală inflamatorie intestinală (colita ulceroasă sau boala Crohn)
- dacă aveți insuficiență cardiacă

- dacă urmează să suferiți o operație pe inimă sau o operație pe artere (inclusiv orice operație asupra arterelor coronare)
- dacă suferiți de o boală cardiacă și/sau o boală cerebrovasculară confirmată de medic, de exemplu: dacă ați avut un atac de cord, un accident vascular cerebral, un accident ischemic cerebral tranzitor (AIT) sau blocare a vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului sau o operație de bypass pentru rezolvarea acestor blocaje
- dacă aveți sau ați avut probleme cu circulația sanguină (arteriopatie periferică)

Dacă vă aflați în oricare din aceste situații, nu vi se va administra acest medicament. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Atenționări și precauții

Nu utilizați Dynastat dacă în prezent aveți ulcer gastric sau intestinal sau hemoragie gastro-intestinală.

Nu utilizați Dynastat dacă aveți boli severe ale ficatului.

Înainte să utilizați Dynastat, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- Dacă ați avut în trecut ulcer, sângerări sau perforații ale tractului gastro-intestinal
- Dacă ați avut o reacție pe piele (de exemplu, o erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflături, vezicule, urme roșii) la orice medicament
- Dacă luați acid acetilsalicilic sau alte AINS (de exemplu, ibuprofen)
- Dacă sunteți fumător sau consumați alcool
- Dacă aveți diabet zaharat
- Dacă aveți angină, boli de coagulare a sângelui, tensiune arterială mare sau colesterol mărit
- Dacă luați medicamente antiplachetare
- Dacă aveți retenție de lichide (edeme)
- Dacă aveți boli hepatice sau renale
- Dacă sunteți deshidratat – aceasta se poate întâmpla dacă ați avut diaree sau dacă ați vărsat (v-a fost greață) sau nu ați putut să beți lichide
- Dacă aveți o infecție, deoarece Dynastat poate masca febra (care este un semn de infecție)
- Dacă folosiți medicamente pentru a reduce coagularea sângelui (de exemplu, warfarină/anticoagulante asemănătoare warfarinei sau medicamente orale inovatoare împotriva coagulării, de exemplu, apixaban, dabigatran și rivaroxaban)
- Dacă utilizați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisonă)
- Dacă utilizați o clasă de medicamente utilizate pentru tratarea depresiei numite inhibitori ai recaptării serotoninei (de exemplu, sertralină)

Dynastat poate duce la o creștere a tensiunii arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale deja existente, ceea ce poate determina o creștere a apariției reacțiilor adverse asociate cu boli de inimă. Pe parcursul tratamentului cu Dynastat, medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze regulat tensiunea arterială.

La utilizarea Dynastat pot apărea erupții trecătoare pe piele cu potențial de a pune viața în pericol și tratamentul trebuie întrerupt la prima apariție a erupției trecătoare pe piele, a veziculelor și a descumărilor pielii, a leziunilor mucoase sau a altor semne de hipersensibilitate. Dacă dezvoltați o erupție, alte semne sau simptome la nivelul pielii sau mucoaselor (cum ar fi pe interiorul obrazilor sau al buzelor), cereți imediat sfatul unui medic și spuneți-i că luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Dynastat nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dynastat împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Uneori, medicamentele pot interacționa între ele. Poate fi nevoie ca

medicul dumneavoastră să reducă doza de Dynastat sau a altor medicamente sau poate fi nevoie să luați un alt medicament. Este important să menționați în special următoarele medicamente:

- Acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare
- Fluconazol – folosit în infecțiile fungice
- Inhibitorii ECA, inhibitori ai angiotensinei II, betablocante și diuretice – folosiți în hipertensiunea arterială și în alte boli de inimă
- Ciclosporină sau tacrolimus – folosite după transplant
- Warfarină – sau alte medicamente asemănătoare warfarinei folosite pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, inclusiv medicamente mai noi precum apixaban, dabigatran și rivaroxaban
- Litiu – folosit în tratamentul depresiei
- Rifampicină – folosită în infecțiile bacteriene
- Antiaritmice – folosite pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii
- Fenitoină sau carbamazepină – folosite în epilepsie
- Metotrexat – folosit în poliartrită reumatoidă și cancer
- Diazepam – folosit pentru sedare și anxietate
- Omeprazol – folosit pentru tratarea ulcerelor

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dynastat nu trebuie utilizat dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină, deoarece poate vătăma fătul sau poate provoca probleme la naștere. Poate provoca probleme cu rinichii sau inima fătului. Poate afecta tendința de sângerare la dumneavoastră sau la copil și poate face ca travaliul să aibă loc mai târziu sau să dureze mai mult decât este de așteptat. Dynastat nu trebuie utilizat în timpul primelor 6 luni de sarcină decât dacă este absolut necesar și recomandat de către medicul dumneavoastră. Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă sau în timp ce încercați să rămâneți gravidă, trebuie utilizată cea mai scăzută doză și pentru cea mai scurtă perioadă. Dacă este utilizat timp de mai mult de câteva zile din a 20-a săptămână de sarcină mai departe, Dynastat poate provoca probleme cu rinichii la făt, care pot duce la niveluri scăzute ale lichidului amniotic ce înconjoară copilul (oligohidramnios) sau la îngustarea unui vas de sânge (canalul arterial) din inima copilului. Dacă aveți nevoie de tratament pentru mai mult de câteva zile, medicul dumneavoastră poate recomanda monitorizări suplimentare.
- **Dacă alăptați**, nu trebuie să primiți Dynastat, deoarece cantități mici de Dynastat vor trece în laptele matern.
- AINS, inclusiv Dynastat, pot face mai dificilă obținerea unei sarcini. Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă aveți probleme în a rămâne gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă injecția vă provoacă o stare de amețală sau de oboseală, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu vă veți simți din nou bine.

Dynastat conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dynastat

Dynastat va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Aceștia vor dizolva pulberea înainte să vă administreze injecția și vor injecta soluția într-o venă sau într-un mușchi. Injectarea poate fi făcută rapid și direct în venă sau într-o linie intravenoasă (un tub subțire introdus într-o venă) deja montată sau poate fi făcută lent și profund într-un mușchi. Veți urma tratament cu Dynastat pe perioade scurte de timp și doar pentru ameliorarea durerii.

Pentru început doza uzuală este de 40 mg.

S-ar putea să vi se mai administreze o doză – fie 20 mg, fie 40 mg – după 6-12 ore de la prima doză.

Nu vi se vor administra mai mult de 80 mg în 24 ore.

La unele persoane pot fi administrate doze mai mici:

- Persoanele cu afecțiuni hepatice
- Persoanele cu afecțiuni severe ale rinichiului
- Pacienții cu vârsta peste 65 ani și cu greutate sub 50 kg
- Persoanele care urmează tratament cu fluconazol

Dacă Dynastat este utilizat în asociere cu alte analgezice puternice (numite analgezice opioide), cum ar fi morfina, doza de Dynastat va fi aceeași cu cea explicată mai sus.

Dacă vi se administrează mai mult Dynastat decât ar trebui, puteți resimți efecte adverse care au fost raportate la doze recomandate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți tratamentul cu Dynastat și spuneți medicului imediat:

- dacă apare o erupție sau ulceratie în orice parte a corpului (de exemplu: la nivelul pielii, gurii, ochilor, feței, buzelor sau limbii) sau apare orice alt semn de reacție alergică cum este erupția trecătoare pe piele, umflarea feței, buzelor sau limbii, care vă fac respirația șuierătoare, dificilă sau înghițirea dificilă (potențial fatal) - acest lucru apare **rar**
- dacă observați umflarea, apariția de bășici sau pielea se cojește – nu se știe cât de frecvent apare acest lucru
- reacțiile la nivelul pielii apar în orice moment, dar sunt mai frecvente în prima lună de tratament; rata de raportare a acestor fenomene pare a fi mai mare în cazul valdecoxibului, un medicament înrudit cu parecoxib, decât în cazul altor inhibitori de COX-2
- dacă apare icter (pielea sau albul ochilor se îngălbenesc)
- dacă apar semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor, cum sunt scaunele de culoare neagră sau cu sânge sau vărsături amestecate cu sânge

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de o persoană din 10

- Greață (senzație de rău)

Frecvente: pot afecta până la o persoană din 10

- Modificări ale tensiunii arteriale (creștere sau scădere)
- Puteți avea dureri de spate
- Se pot umfla gambele, gleznele și picioarele (prin retenție de lichide)
- Puteți simți amorțeli – pielea dumneavoastră își poate pierde sensibilitatea la durere și atingere
- Puteți avea vărsături, dureri de stomac, indigestie, constipație, balonare și flatulență
- Testele pot evidenția funcție anormală a rinichilor
- Vă puteți simți agitat sau puteți adormi mai greu
- Amețeli
- Există un risc de anemie – modificări la nivelul globulelor roșii după o operație care pot duce la oboseală și la dificultăți de respirație
- Puteți avea durere în gât sau respirație dificilă (scurtarea respirației)

- Puteți avea mâncărimi a pielii
- S-ar putea să urinați mai puțin decât de obicei
- Inflamații și durere la locul de extracție a unui dinte
- Transpirații excesive
- Valori scăzute ale potasiului în sânge în cadrul rezultatelor testelor de sânge

Mai puțin frecvente: pot afecta până la o persoană din 100

- Infarct miocardic
- Există riscul de afecțiuni cerebrovasculare de exemplu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (reducerea tranzitorie a fluxului sanguin către creier)/mini accident vascular cerebral sau de angină pectorală sau blocaje la nivelul vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului
- Cheaguri de sânge în plămâni
- Agravarea hipertensiunii arteriale
- Ulcer la nivelul tubului digestiv, reflux gastric acid cronic
- Inima poate să bată mult mai rar
- Tensiune arterială scăzută atunci când stați în picioare
- Testele de sânge pot să arate funcționare anormală a ficatului
- Puteți face vânătăi ușor datorită unui număr scăzut de plachete în sânge
- Plăgile chirurgicale se pot infecta, secreții anormale la nivelul plăgilor chirurgicale
- Decolorarea sau învinețirea pielii
- Complicații la vindecarea pielii după operații
- Valori crescute ale zahărului în sânge în cadrul testelor de sânge
- Dureri sau reacții la nivelul locului de injectare
- Eruptii la nivelul pielii sau eruptii la nivelul pielii însoțite de mâncărimi și umflături (urticarie)
- Anorexie (pierderea poftei de mâncare)
- Dureri la nivelul încheieturilor
- Valori crescute ale enzimelor sanguine în cadrul analizelor de sânge ceea ce indică o leziune sau stres la nivelul inimii, creierului sau țesutului muscular
- Uscăciunea gurii
- Slăbiciune musculară
- Dureri la nivelul urechii
- Zgomote abdominale anormale

Rare: pot afecta până la o persoană din 1000

- Insuficiență renală acută
- Hepatită (inflamarea ficatului)
- Inflamarea esofagului
- Inflamarea pancreasului (poate determina dureri de stomac)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Șoc datorită tensiunii arteriale foarte mici
- Insuficiență cardiacă
- Insuficiență renală
- Bătăi prea rapide sau neregulate ale inimii
- Respirație dificilă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dynastat

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii.

Este recomandat ca Dynastat să fie folosit cât mai repede posibil după ce este amestecat cu solventul, deși poate fi păstrat, dacă sunt strict respectate instrucțiunile de la finalul acestui prospect. Soluția injectabilă trebuie să fie un lichid transparent incolor. **Dacă** soluția injectabilă **prezintă particule** sau dacă pulberea sau soluția prezintă modificări de culoare, soluția nu trebuie folosită.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dynastat

- Substanța activă din Dynastat este parecoxib (sub formă de parecoxib sodic). Fiecare flacon conține 40 mg parecoxib sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația finală de parecoxib este de 20 mg/ml. După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Dynastat conține sodiu aproximativ 0,44 mEq pe flacon.
- Celelalte componente sunt:
Hidrogenofosfat disodic
Acid fosforic și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Dynastat și conținutul ambalajului

Dynastat este disponibil sub formă de pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Pulberea este conținută în flacoane din sticlă incoloră de tip I (5 ml) cu dop, închise cu capac flip-off purpuriu și sigiliu din aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Fabricantul: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze. Doza recomandată este de 40 mg în administrare intravenoasă (i.v.) sau intramusculară (i.m.), urmată de 20 mg sau 40 mg la intervale de 6-12 ore, în funcție de necesități, fără a se depăși 80 mg pe zi. Injectarea i.v. *in bolus* poate fi făcută rapid, direct în venă sau într-o linie intravenoasă deja montată. Injectarea i.m. se va face lent și profund în masa musculară.

Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată.

Cum riscul cardiovascular al inhibitorilor specifici ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) poate crește o dată cu doza și durata expunerii, trebuie să fie utilizată doza zilnică minimă eficientă pe perioada cea mai scurtă posibil.

În cadrul experienței după punerea pe piață a parecoxib, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă la scurt timp de la administrarea parecoxib. Unele dintre aceste cazuri au apărut fără alte simptome de anafilaxie. Medicul trebuie să fie pregătit să trateze hipotensiunea arterială severă.

Administrarea se face prin injectare intramusculară (i.m.) sau intravenoasă (i.v.). Injectarea i.m. se face lent și profund în mușchi, iar injectarea i.v. *in bolus* se poate face rapid și direct într-o venă sau într-o linie i.v. deja montată.

Alte căi de administrare în afară de i.v sau i.m.

Alte moduri de administrare în afară de i.v. sau i.m. (de exemplu intraarticular, intratecal) nu au fost studiate și nu trebuie utilizate.

Solvenții pentru reconstituire

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și se va reconstitui doar cu una din următoarele:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%).

Următoarele soluții **nu pot** fi utilizate pentru reconstituire:

- Folosirea pentru reconstituire a soluției injectabile Ringer-Lactat sau a glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat, determină precipitarea soluției cu parecoxib și, de aceea, acestea **nu** sunt recomandate.
- Folosirea pentru reconstituire a apei pentru preparate injectabile nu este recomandată, deoarece soluția care rezultă **nu** este izotonă.

Tehnica de reconstituire

Folosiți o tehnică aseptică pentru reconstituirea parecoxibului liofilizat (sub formă de parecoxib sodic).

Flacon a 40 mg: Îndepărtați capacul flip-off purpuriu pentru a evidenția porțiunea centrală a dopului de cauciuc al flaconului cu 40 mg parecoxib. Extrageți cu o seringă și un ac sterile 2 ml dintr-unul dintre solvenții acceptați și introduceți acul prin porțiunea centrală a dopului de cauciuc, transferând solventul în flaconul de 40 mg parecoxib.

Dizolvați complet pulberea prin mișcări ușoare de rotire și inspectați vizual medicamentul reconstituit înainte de utilizare.

Soluția reconstituită nu trebuie administrată dacă are modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule.

Pentru o singură administrare se va extrage întreg conținutul unui flacon. Dacă este necesară o doză mai mică de 40 mg, cantitatea de medicament în exces trebuie înlăturată.

Compatibilitatea soluției reconstituite cu alte soluții i.v.

Când Dynastat este combinat în soluție cu alte medicamente, se poate produce precipitare și, de aceea, Dynastat nu trebuie amestecat cu alte medicamente, fie pentru reconstituire, fie pentru injectare. La pacienții la care trebuie folosit același sistem de injectare pentru administrarea unui alt medicament, sistemul de injectare trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat doar i.v. sau i.m. sau într-o linie i.v. cu următoarele:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Nu este recomandată injectarea medicamentului reconstituit într-un sistem de administrare i.v. a glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat sau a altor soluții i.v. nementionate în această secțiune, deoarece poate precipita soluția Dynastat.

Soluția este destinată unei singure utilizări și nu trebuie păstrată la frigider sau în congelator.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru până la 24 ore la 25°C. Prin urmare, 24 de ore trebuie considerată perioada de valabilitate maximă a medicamentului reconstituit. Cu toate acestea, datorită importanței riscului de infectare microbiologică în cazul medicamentelor injectabile, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în afara cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă aceste cerințe nu au fost îndeplinite, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 12 ore la 25°C.

Prospect: Informații pentru utilizator

Dynastat 40 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă parecoxib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dynastat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dynastat
3. Cum să utilizați Dynastat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dynastat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dynastat și pentru ce se utilizează

Dynastat conține substanța activă parecoxib.

Dynastat este utilizat la adulți pentru tratamentul pe termen scurt al durerii după o intervenție chirurgicală. Medicamentul face parte dintr-o familie de medicamente numite inhibitori de COX-2 (aceasta este prescurtarea pentru *inhibitori de ciclooxygenază-2*). Durerea și tumefacția sunt provocate uneori de substanțe din organism denumite *prostaglandine*. Dynastat acționează prin scăderea cantității acestor prostaglandine.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dynastat

Nu utilizați Dynastat

- dacă sunteți alergic la parecoxib sau la oricare dintre celelalte componente ale componentelor acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică gravă (în special la nivelul pielii) la orice medicament
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la o clasă de medicamente denumite „sulfonamide” (de exemplu, anumite antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor)
- dacă aveți în prezent ulcer gastric sau intestinal sau hemoragie la nivelul stomacului sau intestinului
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică la acidul acetilsalicilic, la alte AINS (de exemplu, ibuprofen) sau la inhibitorii de COX-2. Reacțiile pot include respirație șuierătoare (bronhospasm), obstrucție nazală severă, mâncărime a pielii, erupții cutanate sau tumefacție la nivelul feței, buzelor sau limbii, alte reacții alergice sau polipi nazali după ce ați utilizat aceste medicamente
- dacă sunteți gravidă peste 6 luni
- dacă alăptați
- dacă aveți o boală hepatică severă
- dacă aveți o boală inflamatorie intestinală (colita ulcerosă sau boala Crohn)
- dacă aveți insuficiență cardiacă
- dacă urmează să suferiți o operație pe inimă sau o operație pe artere (inclusiv orice operație asupra arterelor coronare)

- dacă suferiți de o boală cardiacă și/sau o boală cerebrovasculară confirmată de medic, de exemplu: dacă ați avut un atac de cord, un accident vascular cerebral, un accident ischemic cerebral tranzitor (AIT) sau blocare a vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului sau o operație de bypass pentru rezolvarea acestor blocaje
- dacă aveți sau ați avut probleme cu circulația sanguină (arteriopatie periferică)

Dacă vă aflați în oricare din aceste situații, nu vi se va administra acest medicament. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Atenționări și precauții

Nu utilizați Dynastat dacă în prezent aveți ulcer gastric sau intestinal sau hemoragie gastro-intestinală.

Nu utilizați Dynastat dacă aveți boli severe ale ficatului.

Înainte să utilizați Dynastat, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- Dacă ați avut în trecut ulcer, sângerări sau perforații ale tractului gastro-intestinal
- Dacă ați avut o reacție pe piele (de exemplu, o erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflături, vezicule, urme roșii) la orice medicament
- Dacă luați acid acetilsalicilic sau alte AINS (de exemplu, ibuprofen)
- Dacă sunteți fumător sau consumați alcool
- Dacă aveți diabet zaharat
- Dacă aveți angină, boli de coagulare a sângelui, tensiune arterială mare sau colesterol mărit
- Dacă luați medicamente antiplachetare
- Dacă aveți retenție de lichide (edeme)
- Dacă aveți boli hepatice sau renale
- Dacă sunteți deshidratat – aceasta se poate întâmpla dacă ați avut diaree sau dacă ați vărsat (v-a fost greață) sau nu ați putut să beți lichide
- Dacă aveți o infecție, deoarece Dynastat poate masca febra (care este un semn de infecție)
- Dacă folosiți medicamente pentru a reduce coagularea sângelui (de exemplu, warfarină/anticoagulante asemănătoare warfarinei sau medicamente orale inovatoare împotriva coagulării, de exemplu, apixaban, dabigatran și rivaroxaban)
- Dacă utilizați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisonă)
- Dacă utilizați o clasă de medicamente utilizate pentru tratarea depresiei numite inhibitori ai recaptării serotoninei (de exemplu, sertralină)

Dynastat poate duce la o creștere a tensiunii arteriale sau la agravarea hipertensiunii arteriale deja existente, ceea ce poate determina o creștere a apariției reacțiilor adverse asociate cu boli de inimă. Pe parcursul tratamentului cu Dynastat, medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze regulat tensiunea arterială.

La utilizarea Dynastat pot apărea erupții trecătoare pe piele cu potențial de a pune viața în pericol și tratamentul trebuie întrerupt la prima apariție a erupției trecătoare pe piele, a veziculelor și a descuămărilor pielii, a leziunilor mucoase sau a altor semne de hipersensibilitate. Dacă dezvoltați o erupție, alte semne sau simptome la nivelul pielii sau mucoaselor (cum ar fi pe interiorul obrazilor sau al buzelor), cereți imediat sfatul unui medic și spuneți-i că luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Dynastat nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dynastat împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Uneori, medicamentele pot interacționa între ele. Poate fi nevoie ca

medicul dumneavoastră să reducă doza de Dynastat sau a altor medicamente sau poate fi nevoie să luați un alt medicament. Este important să menționați în special următoarele medicamente:

- Acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare
- Fluconazol – folosit în infecțiile fungice
- Inhibitorii ECA, inhibitori ai angiotensinei II, betablocante și diuretice – folosiți în hipertensiunea arterială și în alte boli de inimă
- Ciclosporină sau tacrolimus – folosite după transplant
- Warfarină – sau alte medicamente asemănătoare warfarinei folosite pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, inclusiv medicamente mai noi precum apixaban, dabigatran și rivaroxaban
- Litiu – folosit în tratamentul depresiei
- Rifampicină – folosită în infecțiile bacteriene
- Antiaritmice – folosite pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii
- Fenitoină sau carbamazepină – folosite în epilepsie
- Metotrexat – folosit în poliartrită reumatoidă și cancer
- Diazepam – folosit pentru sedare și anxietate
- Omeprazol – folosit pentru tratarea ulcerelor

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dynastat nu trebuie utilizat dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină, deoarece poate vătăma fătul sau poate provoca probleme la naștere. Poate provoca probleme cu rinichii sau inima fătului. Poate afecta tendința de sângerare la dumneavoastră sau la copil și poate face ca travaliul să aibă loc mai târziu sau să dureze mai mult decât este de așteptat. Dynastat nu trebuie utilizat în timpul primelor 6 luni de sarcină decât dacă este absolut necesar și recomandat de către medicul dumneavoastră. Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă sau în timp ce încercați să rămâneți gravidă, trebuie utilizată cea mai scăzută doză și pentru cea mai scurtă perioadă. Dacă este utilizat timp de mai mult de câteva zile din a 20-a săptămână de sarcină mai departe, Dynastat poate provoca probleme cu rinichii la făt, care pot duce la niveluri scăzute ale lichidului amniotic ce înconjoară copilul (oligohidramnios) sau la îngustarea unui vas de sânge (canalul arterial) din inima copilului. Dacă aveți nevoie de tratament pentru mai mult de câteva zile, medicul dumneavoastră poate recomanda monitorizări suplimentare.
- **Dacă alăptați**, nu trebuie să primiți Dynastat, deoarece cantități mici de Dynastat vor trece în laptele matern.
- AINS, inclusiv Dynastat, pot face mai dificilă obținerea unei sarcini. Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă aveți probleme în a rămâne gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă injecția vă provoacă o stare de amețală sau de oboseală, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu vă veți simți din nou bine.

Dynastat conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dynastat

Dynastat va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Aceștia vor dizolva pulberea înainte să vă administreze injecția și vor injecta soluția într-o venă sau într-un mușchi. Injectarea poate fi făcută rapid și direct în venă sau într-o linie intravenoasă (un tub subțire introdus într-o venă) deja

montată sau poate fi făcută lent și profund într-un mușchi. Veți urma tratament cu Dynastat pe perioade scurte de timp și doar pentru ameliorarea durerii.

Pentru început doza uzuală este de 40 mg.

S-ar putea să vi se mai administreze o doză – fie 20 mg, fie 40 mg – după 6-12 ore de la prima doză.

Nu vi se vor administra mai mult de 80 mg în 24 ore.

La unele persoane pot fi administrate doze mai mici:

- Persoanele cu afecțiuni hepatice
- Persoanele cu afecțiuni severe ale rinichiului
- Pacienții cu vârsta peste 65 ani și cu greutate sub 50 kg
- Persoanele care urmează tratament cu fluconazol

Dacă Dynastat este utilizat în asociere cu alte analgezice puternice (numite analgezice opioide), cum ar fi morfina, doza de Dynastat va fi aceeași cu cea explicată mai sus.

Dacă vi se administrează mai mult Dynastat decât ar trebui, puteți resimți efecte adverse care au fost raportate la doze recomandate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriti tratamentul cu Dynastat și spuneți medicului imediat:

- dacă apare o erupție sau ulceratie în orice parte a corpului (de exemplu: la nivelul pielii, gurii, ochilor, feței, buzelor sau limbii) sau apare orice alt semn de reacție alergică cum este erupția trecătoare pe piele, umflarea feței, buzelor sau limbii, care vă fac respirația șuierătoare, dificilă sau înghițirea dificilă (potențial fatal) – acest lucru apare **rare**
- dacă observați umflarea, apariția de bășici sau pielea se cojește – nu se știe cât de frecvent apare acest lucru
- reacțiile la nivelul pielii apar în orice moment, dar sunt mai frecvente în prima lună de tratament; rata de raportare a acestor fenomene pare a fi mai mare în cazul valdecoxibului, un medicament înrudit cu parecoxib, decât în cazul altor inhibitori de COX-2
- dacă apare icter (pielea sau albul ochilor se îngălbenesc)
- dacă apar semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor, cum sunt scaunele de culoare neagră sau cu sânge sau vărsături amestecate cu sânge

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de o persoană din 10

- Greață (senzație de rău)

Frecvente: pot afecta până la o persoană din 10

- Modificări ale tensiunii arteriale (creștere sau scădere)
- Puteți avea dureri de spate
- Se pot umfla gambele, gleznele și picioarele (prin retenție de lichide)
- Puteți simți amorțeli – pielea dumneavoastră își poate pierde sensibilitatea la durere și atingere
- Puteți avea vărsături, dureri de stomac, indigestie, constipație, balonare și flatulență
- Testele pot evidenția funcție anormală a rinichilor
- Vă puteți simți agitat sau puteți adormi mai greu
- Amețeli

- Există un risc de anemie – modificări la nivelul globulelor roșii după o operație care pot duce la oboseală și la dificultăți de respirație
- Puteți avea durere în gât sau respirație dificilă (scurtarea respirației)
- Puteți avea mâncărime a pielii
- S-ar putea să urinați mai puțin decât de obicei
- Inflamații și durere la locul de extracție a unui dinte
- Transpirații excesive
- Valori scăzute ale potasiului în sânge în cadrul rezultatelor testelor de sânge

Mai puțin frecvente: pot afecta până la o persoană din 100

- Infarct miocardic
- Există riscul de afecțiuni cerebrovasculare de exemplu accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitoriu (reducerea tranzitorie a fluxului sanguin către creier)/mini accident vascular cerebral sau de angină pectorală sau blocaje la nivelul vaselor de sânge de la nivelul inimii sau creierului
- Cheaguri de sânge în plămâni
- Agravarea hipertensiunii arteriale
- Ulcer la nivelul tubului digestiv, reflux gastric acid cronic
- Inima poate să bată mult mai rar
- Tensiune arterială scăzută atunci când stați în picioare
- Testele de sânge pot să arate funcționare anormală a ficatului
- Puteți face vânătăi ușor datorită unui număr scăzut de plachete în sânge
- Plăgile chirurgicale se pot infecta, secreții anormale la nivelul plăgilor chirurgicale
- Decolorarea sau învinețirea pielii
- Complicații la vindecarea pielii după operații
- Valori crescute ale zahărului în sânge în cadrul testelor de sânge
- Dureri sau reacții la nivelul locului de injectare
- Erupții la nivelul pielii sau erupții la nivelul pielii însoțite de mâncărimi și umflături (urticarie)
- Anorexie (pierderea poftei de mâncare)
- Dureri la nivelul încheieturilor
- Valori crescute ale enzimelor sanguine în cadrul analizelor de sânge ceea ce indică o leziune sau stres la nivelul inimii, creierului sau țesutului muscular
- Uscăciunea gurii
- Slăbiciune musculară
- Dureri la nivelul urechii
- Zgomote abdominale anormale

Rare: pot afecta până la o persoană din 1000

- Insuficiență renală acută
- Hepatită (inflamarea ficatului)
- Inflamarea esofagului
- Inflamarea pancreasului (poate determina dureri de stomac)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Șoc datorită tensiunii arteriale foarte mici
- Insuficiență cardiacă
- Insuficiență renală
- Bătăi prea rapide sau neregulate ale inimii
- Respirație dificilă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dynastat

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înaintea reconstituirii.

Este recomandat ca Dynastat să fie folosit cât mai repede posibil după ce este amestecat cu solventul, deși poate fi păstrat, dacă sunt strict respectate instrucțiunile de la finalul acestui prospect. Soluția injectabilă trebuie să fie un lichid transparent incolor. **Dacă** soluția injectabilă **prezintă particule** sau dacă pulberea sau soluția prezintă modificări de culoare, soluția nu trebuie folosită.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dynastat

- Substanța activă din Dynastat este parecoxib (sub formă de parecoxib sodic). Fiecare flacon conține 40 mg parecoxib sub formă de parecoxib sodic 42,36 mg. După reconstituire cu 2 ml solvent, concentrația finală de parecoxib este de 20 mg/ml. După reconstituire cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Dynastat conține sodiu aproximativ 0,44 mEq pe flacon.
- Celelalte componente sunt:
 - Pulbere*
 - Hidrogenofosfat disodic
 - Acid fosforic și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).
 - Solvent*
 - Clorură de sodiu
 - Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).
 - Apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Dynastat și conținutul ambalajului

Dynastat este disponibil sub formă de pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Pulberea este conținută în flacoane din sticlă incoloră de tip I (5 ml) cu dop, închise cu capac flip-off purpuriu și sigiliu din aluminiu.

Solventul este conținut în fiole din sticlă incoloră de tip I (2 ml).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Fabricantul: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amans, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς 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
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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze. Doza recomandată este de 40 mg în administrare intravenoasă (i.v.) sau intramusculară (i.m.), urmată de 20 mg sau 40 mg la intervale de 6-12 ore, în funcție de necesități, fără a se depăși 80 mg pe zi. Injectarea i.v. *in bolus* poate fi făcută rapid, direct în venă sau într-o linie intravenoasă deja montată. Injectarea i.m. se va face lent și profund în masa musculară.

Experiența clinică cu Dynastat administrat pe perioade mai lungi de 3 zile este limitată.

Cum riscul cardiovascular al inhibitorilor specifici ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) poate crește o dată cu doza și durata expunerii, trebuie să fie utilizată doza zilnică minimă eficientă pe perioada cea mai scurtă posibil.

În cadrul experienței după punerea pe piață a parecoxib, au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă la scurt timp de la administrarea parecoxib. Unele dintre aceste cazuri au apărut fără alte simptome de anafilaxie. Medicul trebuie să fie pregătit să trateze hipotensiunea arterială severă.

Administrarea se face prin injectare intramusculară (i.m.) sau intravenoasă (i.v.). Injectarea i.m. se face lent și profund în mușchi, iar injectarea i.v. *in bolus* se poate face rapid și direct într-o venă sau într-o linie i.v. deja montată.

Alte căi de administrare în afară de i.v sau i.m.

Alte moduri de administrare în afară de i.v. sau i.m. (de exemplu intraarticular, intratecal) nu au fost studiate și nu trebuie utilizate.

Solvenții pentru reconstituire

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și se va reconstitui doar cu una din următoarele:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%).

Următoarele soluții **nu pot** fi utilizate pentru reconstituire:

- Folosirea pentru reconstituire a soluției injectabile Ringer-Lactat sau a glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat, determină precipitarea soluției cu parecoxib și, de aceea, acestea **nu** sunt recomandate.
- Folosirea pentru reconstituire a apei pentru preparate injectabile nu este recomandată, deoarece soluția care rezultă **nu** este izotonă.

Tehnica de reconstituire

Folosiți o tehnică aseptică pentru reconstituirea parecoxibului liofilizat (sub formă de parecoxib sodic).

Flacon a 40 mg: Îndepărtați capacul flip-off purpuriu pentru a evidenția porțiunea centrală a dopului de cauciuc al flaconului cu 40 mg parecoxib. Extrageți cu o seringă și un ac sterile 2 ml dintr-unul dintre solvenții acceptați și introduceți acul prin porțiunea centrală a dopului de cauciuc, transferând solventul în flaconul de 40 mg parecoxib.

Dizolvați complet pulberea prin mișcări ușoare de rotire și inspectați vizual medicamentul reconstituit înainte de utilizare.

Soluția reconstituită nu trebuie administrată dacă are modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule.

Pentru o singură administrare se va extrage întreg conținutul unui flacon. Dacă este necesară o doză mai mică de 40 mg, cantitatea de medicament în exces trebuie înlăturată.

Compatibilitatea soluției reconstituite cu alte soluții i.v.

Când Dynastat este combinat în soluție cu alte medicamente, se poate produce precipitare și, de aceea, Dynastat nu trebuie amestecat cu alte medicamente, fie pentru reconstituire, fie pentru injectare. La pacienții la care trebuie folosit același sistem de injectare pentru administrarea unui alt medicament, sistemul de injectare trebuie spălat în mod corespunzător înainte și după administrarea Dynastat, folosind o soluție compatibilă.

După reconstituire cu solvenții acceptați, Dynastat poate fi injectat doar i.v. sau i.m. sau într-o linie i.v. cu următoarele:

- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%);
- soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%);
- soluție injectabilă/perfuzabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 50 mg/ml (5%); sau
- soluție injectabilă Ringer-Lactat.

Nu este recomandată injectarea medicamentului reconstituit într-un sistem de administrare i.v. a glucozei 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă Ringer-Lactat sau a altor soluții i.v. nementionate în această secțiune, deoarece poate precipita soluția Dynastat.

Soluția este destinată unei singure utilizări și nu trebuie păstrată la frigider sau în congelator.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru până la 24 ore la 25°C. Prin urmare, 24 de ore trebuie considerată perioada de valabilitate maximă a medicamentului reconstituit. Cu toate acestea, datorită importanței riscului de infectare microbiologică în cazul medicamentelor injectabile, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în afara cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă aceste cerințe nu au fost îndeplinite, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 12 ore la 25°C.