

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

DYNASTAT® 40 mg powder for solution for injection

## 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

DYNASTAT

ДИНАСТАТ

## 2. Количествен и качествен състав

40 mg флакон: Всеки флакон съдържа 40 mg раресохіb (под формата на 42.36 mg раресохіb sodium) предназначен за разтваряне. Концентрацията на раресохіb след смесването е 20 mg/ml.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

## 3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор.

Бял до жълтеникаво-бял или сивкаво-бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Показания

За краткотрайно лечение на постоперативна болка.

### 4.2. Дозирание и начин на приложение

Препоръчителната доза е 40 mg, прилагани интравенозно (IV) или интрамускулно (IM), последвани от 20 mg или 40 mg на всеки 6 до 12 часа според нуждата, но да не превишават 80 mg/ден. IV болус инжекция може да бъде приложена бързо и директно във вената или чрез съществуваща IV система. IM инжекцията трябва да бъде прилагана бавно и дълбоко в мускула (виж раздел 6.6. Препоръки при употреба).

**Пациенти в напреднала възраст:** По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст ( $\geq 65$  години). Въпреки това при пациенти в напреднала възраст с тегло по-малко от 50 kg лечението започва с половината от обичайната препоръчана доза за DYNASTAT и максималната дневна доза се редуцира до 40 mg (виж раздел 5.2.).

**Чернодробни увреждания:** По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леки чернодробни увреждания (5-6 по скалата на Child-Pugh). При пациенти с умерени чернодробни увреждания (7-9 по скалата на Child-Pugh) се прилага внимателно и се използва половината от обичайната препоръчителна доза DYNASTAT и максималната дневна доза се редуцира до 40 mg. Няма клиничен опит при пациенти с тежки чернодробни увреждания ( $>9$  по скалата на Child-Pugh), поради което не се препоръчва употребата му при тези пациенти (виж раздел 4.3. и 5.2.).

**Бъбречни увреждания:** Фармакокинетиката показва, че не е необходимо коригиране на дозата при леки до умерени (креатинов клирънс 30-80 ml/min.) или тежки (креатинов клирънс  $< 30$  ml/min) бъбречни увреждания. Въпреки това е необходимо внимание при пациенти с бъбречно увреждане или пациенти, предразположени към задръжка на течности (виж раздел 4.4. и 5.2.).

**Деца и юноши:** DYNASTAT не е проучен при пациенти под 18 годишна възраст. Поради това употребата му не се препоръчва при тези пациенти.

### 4.3. Противопоказания

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10 152   2012.04	
666/14.12.04	<i>Меню</i>



Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества (виж раздел 6.1.).

Анамнеза за свръхчувствителност към сулфонамиди (виж раздел 4.4 и 4.8).

Пациенти, които са имали бронхоспазъм, остър ринит, назални полипи, ангионевротичен едем, уртикария или реакции от алергичен тип след приемане на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни лекарства или други циклооксигеназа-2 (COX-2) селективни инхибитори.

Последните три месеца от бременността и по време на кърмене (виж раздел 4.6 и 5.3.).

Тежки чернодробни увреждания (Child-Pugh >9).

Активна пептична язва или гастроинтестинално кървене.

Възпалителни заболявания на червата.

Тежка застойна сърдечна недостатъчност.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Има ограничен клиничен опит при лечение с DYNASTAT над два дни.

DYNASTAT е проучен при стоматологични, ортопедични, гинекологични (основно хистеректомия) операции и коронаро-артериален байпас. Има ограничен опит при други видове хирургична интервенция, например стомашно-чревни или урологични операции.

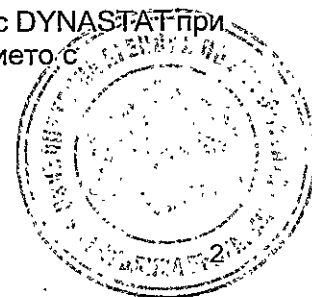
Сериозни кожни реакции, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза са съобщавани през постмаркетинговия период на наблюдение при пациенти, приемащи valdecoxib, и не могат да бъдат изключени за parecoxib (лекарство прекурсор на valdecoxib) (виж раздел 4.8) Parecoxib трябва да бъде спряно при първа поява на кожен обрив. Пациенти с анамнеза за сулфонамидна алергия може да са с по-голям риск от поява на кожни реакции (виж раздел 4.3).

По време на постмаркетинговия период са съобщавани реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и ангиоедем) към valdecoxib, които не могат да бъдат изключени за parecoxib (виж раздел 4.8). Някои от тези реакции са се появили при пациенти с анамнеза за алергичен тип реакции към сулфонамиди (виж раздел 4.3). Parecoxib трябва да бъде спряно при първия симптом на свръхчувствителност.

DYNASTAT трябва да се използва внимателно при лечение на болка след аорто-коронарен байпас, тъй като при тези пациенти може да има по-висок риск от нежелани реакции като мозъчно-съдови инциденти, нарушение на бъбречната функция или усложнения на гръдната рана (инфекция, отваряне) особено ако са с анамнеза за мозъчно-съдова болест или с индекс на телесната маса > 30 kg/m<sup>2</sup> (виж раздел 4.8.).

Необходимо е внимателно прилагане на DYNASTAT при пациенти с нарушена бъбречна функция (виж раздел 4.2.) или хипертония или пациенти с нарушена сърдечна или чернодробна функция или други състояния, предразполагащи към задръжка на течности, тъй като инхибирането на простагландиновата синтезата може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности.

Трябва да се подхожда внимателно при започване на лечението с DYNASTAT при пациенти с обезводняване. В този случай преди започване на лечението с DYNASTAT е препоръчително първо да се рехидратира пациентът.



DYNASTAT трябва да се използва внимателно при пациенти с умерени чернодробни увреждания (Child-Pugh 7-9) (виж раздел 4.2.).

DYNASTAT може да маскира треска (виж раздел 5.1.). Извън клинични проучвания с DYNASTAT и при употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарства са описани изолирани случаи на влошаване на инфекциите на меките тъкани (виж раздел 5.3.). Необходимо е внимателно да се наблюдава мястото на разреза за признаци на инфекция при оперирани пациенти, които приемат DYNASTAT.

Перфорации, язви или кървене от горния стомашно-чревен тракт са наблюдавани при пациенти, лекувани с DYNASTAT. Следователно, трябва да се внимава при пациенти с анамнеза за перфорации, язви или кървене.

DYNASTAT не е заместител на ацетилсалициловата киселина при сърдечно-съдова профилактика, тъй като няма ефект върху тромбоцитите.

Внимание е необходимо при съвместно прилагане на DYNASTAT с варфарин (виж раздел 4.5.).

Употребата на DYNASTAT, както и на всеки лекарствен продукт, за който е известно, че инхибира COX-2, не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят (виж раздел 4.6. и 5.1.).

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

##### *Фармакодинамични взаимодействия*

Антикоагулантното лечение трябва да бъде контролирано особено през първите няколко дни от лечението с DYNASTAT при пациенти, които приемат warfarin или подобен агент, тъй като при тези пациенти има повишен риск от кървене.

DYNASTAT няма ефектите на ацетилсалициловата киселина да медира инхибирането на тромбоцитната агрегация или времето на кървене. Клиничните опити показват, че DYNASTAT може да бъде прилаган с ниски дози ацетилсалицилова киселина ( $\leq 325$  mg).

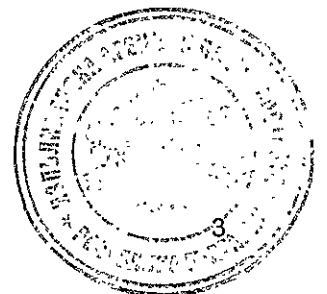
Съвместното прилагане на parecoxib sodium и heparin не повлиява фармакодинамиката на heparin (активирано парциално тромбoplastиново време), сравнено със самостоятелно приложен heparin.

Нестероидните противовъзпалителни лекарства може да намалят ефекта на диуретиците и антихипертензивните лекарствени продукти. Както при нестероидните противовъзпалителни лекарства, рискът от остра бъбречна недостатъчност може да се увеличи, когато ACE инхибитори или диуретици се прилагат съвместно с parecoxib sodium.

При съвместното прилагане на нестероидните противовъзпалителни лекарства и cyclosporin или tacrolimus се предполага, че се увеличава нефротоксичният ефект на cyclosporin и tacrolimus. Бъбречната функция трябва да бъде контролирана при съвместно прилагане на parecoxib sodium и някой от тези лекарствени продукти.

DYNASTAT може да бъде прилаган съвместно с опиоидни аналгетици. Когато DYNASTAT се прилага заедно с морфин, може да се използва по-малка доза (до 28-36%) морфин, за да се постигне същото клинично ниво на обезболяване.

*Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на parecoxib (или на активния му метаболит valdecoxib)*



Paracoxib се хидролизира бързо до активния метаболит valdecoxib. При хора проучванията показват, че метаболизмът на valdecoxib е основно медиран от изозимите CYP3A4 и 2C9.

Плазмената експозиция (AUC и  $C_{max}$ ) на valdecoxib се повишава (съответно с 62% и 19%), когато се прилага съвместно с fluconazole (преобладаващо CYP2C9 инхибитор), което показва, че дозата на paracoxib sodium трябва да бъде намалена при пациентите на терапия с fluconazole.

Плазмената експозиция (AUC и  $C_{max}$ ) на valdecoxib се повишава (съответно с 38% и 24%), когато се прилага съвместно с ketoconazole (CYP3A4 инхибитор), въпреки това обикновено не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, които приемат ketoconazole.

Ефектът на ензимна индукция не е проучен. Метаболизмът на valdecoxib може да се увеличи, когато се прилага с ензимни индуктори като rifampicin, phenytoin, carbamazepine или dexamethazone.

*Влияние на paracoxib (или на активния му метаболит valdecoxib) върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти*

Лечението с valdecoxib (40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) води до трикратно увеличаване на плазмените концентрации на dextromethorphan (субстрат на CYP2D6). Следователно трябва да се подхожда с внимание при съвместното приложение на DYNASTAT и лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и които имат тясна терапевтична граница (напр. flecainide, propafenon, metoprolol).

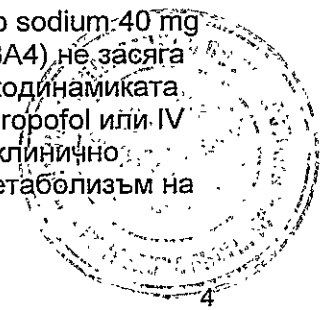
Плазмената експозиция на omeprazole (субстрат на CYP2C19) 40 mg дневно се повишава до 46% след прилагането на valdecoxib 40 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, докато плазменото ниво на valdecoxib не се променя. Тези резултати показват, че въпреки че valdecoxib не се метаболизира от CYP2C19 той може да е инхибитор на този изоензим. Поради това трябва да се подхожда с внимание, когато DYNASTAT се прилага съвместно с лекарствени продукти, известни като субстрати на CYP2C19 (напр. phenytoin, diazepam или imipramine).

При проучвания за взаимодействия при пациенти с ревматоиден артрит, които приемат ежеседмично methotrexate мускулно, перорално приетият valdecoxib (40 mg два пъти дневно) не е имал клинично значим ефект върху плазмените концентрации на methotrexate. Въпреки това следва да се провежда подходящо наблюдение за токсичност, свързана с methotrexate, когато тези два лекарствени продукта се прилагат съвместно.

Съвместното приложение на valdecoxib и литий води до значително намаляване на серумния (25%) и бъбречния (30%) клирънс на литий при 34% по-висока серумна експозиция в сравнение с литий самостоятелно. Серумните концентрации на литий трябва да бъдат контролирани внимателно, когато се започва или променя терапията с paracoxib sodium при пациенти, приемащи литий.

Съвместното приложение на valdecoxib и glibenclamide (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (експозицията), нито фармакодинамиката (нивата на кръвната захар и инсулин) на glibenclamide.

*Инжекционни анестетици:* Съвместното приложение на paracoxib sodium 40 mg IV и propofol (субстрат на CYP2C9) или midazolam (субстрат на CYP3A4) не засяга нито фармакокинетиката (метаболизма и експозицията), нито фармакодинамиката (ЕЕГ ефекта, психомоторните тестове и излизането от упойка) на IV propofol или IV midazolam. Освен това съвместното прилагане с valdecoxib не дава клинично значим ефект върху чернодробния или чревния CYP3A4-медиран метаболизъм на



перорално приемания midazolam. Приемането на parecoxib sodium 40 mg IV няма значим ефект върху фармакокинетиката както на IV fentanyl, така и на IV alfentanil (субстрати на CYP3A4).

*Инхалационни анестетици:* Не са направени отделни проучвания за взаимодействие. В проучванията при хирургични интервенции, при които parecoxib sodium е прилаган предоперативно, не са наблюдавани доказателства за фармакодинамични взаимодействия при пациенти, приемащи parecoxib sodium и инхалационните анестетици азотен окис и isoflurane. (виж раздел 5.1)

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### *Бременност:*

Използването на DYNASTAT е противопоказано през последните три месеца от бременността, защото както и при други лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновия синтез, може да се предизвика преждевременно затваряне на дуктус артериозус или родова слабост (виж раздел 4.3., 5.1. и 5.3.).

Подобно на други лекарствени продукти, които инхибират COX-2, DYNASTAT не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят (виж раздел 4.4., 5.1. и 5.3.).

Няма достатъчно данни за използването на parecoxib sodium при бременни жени или по време на раждане. Проучванията с животни показват ефект върху репродуктивността (виж раздел 5.1. и 5.3.). Потенциалният риск при хора не е известен. DYNASTAT не следва да се използва по време на първите шест месеца от бременността или при раждане освен ако потенциалната полза за пациента не надвишава възможния риск за плода.

##### *Кърмене:*

Parecoxib, valdecoxib (неговият активен метаболит) и активният метаболит на valdecoxib се екскретират в млякото на плъхове. Не е известно дали valdecoxib се екскретира в човешкото мляко. DYNASTAT не следва да се приема от жени, които кърмят (виж раздел 4.3. и 5.3.).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

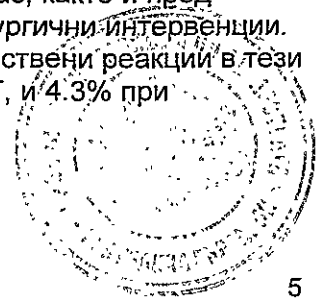
Не са проведени проучвания за ефектите на DYNASTAT върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти, които усещат замаяване, виене на свят или сънливост след приемане на DYNASTAT, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролираните проучвания при пациентите, лекувани с DYNASTAT, 1962-ма са били пациенти с пост-оперативна болка.

Следните нежелани реакции са съобщени и са имали по-висока честота, сравнено с плацебо, сред 1543-ма изследвани пациенти, приемали DYNASTAT 20 или 40 mg като еднократна или многократна доза (до 80 mg/дн.) в 12 плацебо контролирани проучвания, включващи стоматологични, гинекологични, ортопедични операции или операция за поставяне на аорто-коронарен байпас, както и пред-оперативно прилагане при стоматологични и ортопедични хирургични интервенции. Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции в тези проучвания е била 5.0% при пациентите, приемащи DYNASTAT, и 4.3% при пациенти, приемащи плацебо.

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )



*Нарушения на автономната нервна система:* хипертония, хипотония.  
*Организмът като цяло – Общи неразположения:* болки в гърба, периферен оток.  
*Нарушения на централната и периферна нервна система:* хипоестезия.  
*Нарушения на стомашно-чревния тракт:* алвеоларен остейт, диспепсия, газове.  
*Метаболитни нарушения:* повишаване на креатинина, хипокалиемия.  
*Психични нарушения:* възбуденост, безсъние.  
*Нарушения в червения кръвен ред:* пост-оперативна анемия.  
*Нарушения на дихателната система:* фарингит, дихателна недостатъчност.  
*Нарушения по кожата и крайниците:* сърбеж.  
*Нарушения на отделителната система:* олигурия.

*Редки ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ )*

*Нарушения на автономната нервна система:* обостряне на хипертонията.  
*Организмът като цяло - Общи неразположения:* абнормен лимфен дренаж на гръдната рана, възпаление на раната.  
*Нарушения на стомашно-чревния тракт:* гастродуоденална язва.  
*Нарушения в сърдечната честота и ритъм:* брадикардия.  
*Нарушения на черния дроб и жлъчката:* повишаване на SGOT, повишаване на SGPT  
*Метаболитни нарушения:* повишаване на уреята в серума.  
*Нарушения на тромбоцитите, кръвенето и съсирването:* кръвонасядане, тромбоцитопения.  
*Съдови нарушения:* мозъчно-съдови нарушения.

Следните редки сериозни нежелани реакции са описани във връзка с употребата на нестероидни противовъзпалителни лекарства и не могат да бъдат изключени за DYNASTAT: остра бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, бронхоспазъм, хепатит.

След операция за поставяне на аорто-коронарен байпас пациенти, приели DYNASTAT, може да имат по-висок риск от нежелани реакции като мозъчно-съдови инциденти, нарушения в бъбречната функция или усложнения, свързани с гръдната рана.

През постмаркетинговия период са съобщавани следните реакции, свързани с употребата на valdescoxib, които не могат да бъдат изключени и за parecoxib: анафилактични реакции, ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (виж раздел 4.3 и 4.4).

#### 4.9. Предозиране

Не са описани случаи на предозиране с parecoxib.

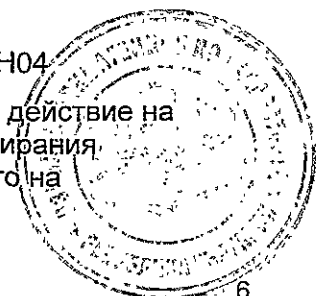
В случаи на предозиране пациентите трябва да бъдат подложени на симптоматично и поддържащо лечение. Valdescoxib не се отстранява чрез хемодиализа. Диурезата или алкализизирането на урината вероятно не са подходящи поради високото свързване на valdescoxib с протеините.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Coxib (коксиби), АТС код: M01AH04

Parecoxib е лекарствен прекурсор на valdescoxib. Механизмът на действие на valdescoxib е чрез инхибиране на циклооксигеназа-2 (COX-2) – медиацията на простагландинов синтез. Циклооксигеназа отговаря за образуването на



простагландини. Идентифицирани са две изоформи, COX-1 и COX-2. COX-2 е изоформата на ензима, която се индуцира от про-възпалителни стимули и се определя като основна причина за синтеза на простаноидните медиатори на болката, възпалението и фебрилитета. При терапевтични дози valdecoxib е селективен COX-2 инхибитор както на периферните, така и на централните простагландини и не инхибира COX-1, като по този начин предпазва COX-1 зависимите физиологични процеси в тъканите, най-вече в стомаха, червата и тромбоцитите. Също така се смята, че COX-2 участва в овулацията, имплантирането на яйцеклетката и затварянето на дуктус артериозус, както и във функциите на централната нервна система (индуциране на фебрилитет, усещането за болка и познавателните функции).

Ефикасността на DYNASTAT е установена при изследвания на болката при стоматологични, гинекологични (хистеректомия), ортопедични (ендопротезиране на колянна и бедрена става) хирургични интервенции и операция за поставяне на аорто-коронарен байпас. Първоначалният осезаем обезболяващ ефект се проявява след 7-13 минути, с клинично значима аналгезия, демонстрирана след 23-39 минути, и максимум на ефекта до 2 часа след прием на еднократна доза DYNASTAT от 40 mg IV или IM. Силата на обезболяващия ефект на 40 mg доза е сравнима с тази на 60 mg ketorolac IM или 30 mg ketorolac IV. След еднократна доза продължителността на аналгезията зависи от дозата и типа клинична болка и варира от 6 до повече от 12 часа.

*Проучвания за ефектите върху стомашно-чревния тракт:* В краткосрочни проучвания (7 дни) честотата на ендоскопски наблюдаваните гастро-дуоденални язви или ерозии при здрави млади и възрастни ( $\geq 65$  години) пациенти, приели DYNASTAT, е 5-21%. Въпреки че е по-висока от тази при плацебо (5-12%), тя е статистически значително по-ниска отколкото честотата, наблюдавана при нестероидни противовъзпалителни лекарства (66-90%).

*Проучвания за ефектите върху тромбоцитите:* В серия от малки проучвания с повтарящи се дози при здрави млади пациенти и пациенти в напреднала възраст DYNASTAT 20 mg или 40 mg два пъти дневно няма ефект върху тромбоцитната агрегация или кървенето, сравнено с плацебо. При млади пациенти 40 mg DYNASTAT два пъти дневно не е имал клинично значим ефект върху аспириномедираната инхибиция на тромбоцитната функция (виж раздел 4.5.).

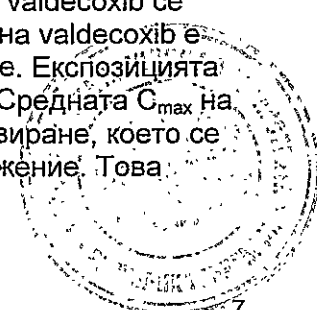
## 5.2. Фармакокинетични свойства

След IV или IM инжектиране, parecoxib бързо се превръща във valdecoxib, фармакологично активното вещество, чрез ензимна хидролиза в черния дроб.

### Абсорбция

Плазмената експозиция на valdecoxib след еднократна доза DYNASTAT, измерено като площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и като максимална концентрация ( $C_{max}$ ), е приблизително линейна в границите на клиничните дози. AUC и  $C_{max}$  след приложение два пъти дневно са линейни за дози до 50 mg IV и 20 mg IM. Равновесните плазмени концентрации на valdecoxib се постигат за 4 дни при прилагане два пъти дневно.

След еднократни IV и IM дози от 20 mg parecoxib sodium  $C_{max}$  на valdecoxib се достига съответно за около 30 минути и около 1 час. Експозицията на valdecoxib е подобна по отношение на AUC и  $C_{max}$  след IV и след IM приложение. Експозицията на parecoxib след IV и IM прилагане е подобна по отношение AUC. Средната  $C_{max}$  на parecoxib след IM дозиране е по-ниска в сравнение с болусно IV дозиране, което се обяснява с по-бавната екстравакуларна абсорбция след IM приложение. Това



намаление не се счита за клинично значимо, тъй като  $C_{max}$  на valdesoxib е сравнима при IM и IV приложение на parcesoxib sodium.

#### *Разпределение*

Обемът на разпределение на valdesoxib след неговото IV приложение е около 55 литра. Свързването с плазмените протеини е около 98% при концентрация достигната с най-високата препоръчителна доза 80 mg/ден. Valdesoxib, но не и parcesoxib е разпределен основно в еритроцитите.

#### *Метаболизъм*

Parcesoxib in vivo се преобразува бързо във valdesoxib и пропионова киселина с плазмен полуразпад от около 22 минути. Елиминирането на valdesoxib става чрез екстензивен чернодробен метаболизъм, включващ множество пътища, включително цитохром P450 (CYP) 3A4 и 2C9 изоензимите и глюкорониране (около 20%) на сулфонамидната част. Хидроксилният метаболит на valdesoxib (чрез CYP механизма), открит в човешката плазма, проявява COX-2 инхибиторна активност. Той представлява приблизително 10% от концентрацията на valdesoxib; поради ниската си концентрация, метаболитът не се очаква да предизвиква значителен клиничен ефект след приемане на терапевтични дози parcesoxib sodium.

#### *Отделяне*

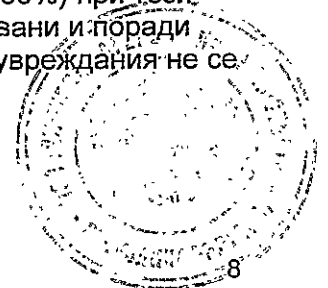
Valdesoxib се елиминира чрез чернодробния метаболизъм с по-малко от 5% непроменен valdesoxib, открит в урината. В урината не се открива непроменен parcesoxib, а в изпражненията се откриват само следи. Около 70% от дозата се екскретира в урината като неактивни метаболити. Плазменият клирънс ( $CL_p$ ) за valdesoxib е около 6 l/h. След IV или IM дозиране на parcesoxib sodium биологичният полуживот на елиминиране ( $t_{1/2}$ ) на valdesoxib е около 8 часа.

*Пациенти в напреднала възраст:* DYNASTAT е прилаган при 335 пациента в напреднала възраст (65-96 години) при фармакокинетични и терапевтични проучвания. При здрави доброволци в напреднала възраст видимият перорален клирънс на valdesoxib е намален, което дава като резултат приблизително 40% по-висока плазмена експозиция на valdesoxib в сравнение със здрави млади доброволци. Когато се преизчисли спрямо телесната маса, плазмената експозиция при достигане на равновесни концентрации е 16% по-висока при доброволците в напреднала възраст от женски пол в сравнение с доброволците в напреднала възраст от мъжки пол (виж раздел 4.2.).

*Бъбречни увреждания:* Parcesoxib се изчиства бързо от плазмата след IV приложение на 20 mg DYNASTAT при пациенти с различна степен на бъбречни увреждания. Тъй като бъбречното елиминиране на valdesoxib не е от значение за неговото движение, не са наблюдавани промени в клирънса на valdesoxib дори при пациенти с тежки бъбречни увреждания или при пациенти на диализа (виж раздел 4.2.).

*Чернодробни увреждания:* Средни по степен чернодробни увреждания не водят до намаляване скоростта или степента на превръщане на parcesoxib във valdesoxib. При пациенти с умерени чернодробни нарушения (7-9 по скалата на Child-Pugh), лечението следва да започне с половината от обичайната препоръчителна доза DYNASTAT и максималната дневна доза трябва да бъде редуцира до 40 mg, тъй като експозицията на valdesoxib се увеличава повече от два пъти (130%) при тези пациенти. Пациенти с тежки чернодробни увреждания не са изследвани и поради това употребата на DYNASTAT при пациенти с тежки чернодробни увреждания не се препоръчва (виж раздел 4.2. и 4.3.).

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**





Предклиничните данни, базирани на конвенционалните фармакологични изследвания за безопасност или токсичност при многократен прием, не показват особен риск за хора при експозиция на ragexohib два пъти по-висока от максималната експозиция при човек. Въпреки това при проучвания с кучета и плъхове върху токсичността при многократен прием е установено, че системната експозиция на valdesohib (активния метаболит на ragexohib) е била приблизително с 0.8 пъти по-голяма от системната експозиция при хора в напреднала възраст при максимална препоръчителна терапевтична доза от 80 mg дневно. По-високи дози се свързват с влошаване и забавено зарастване на кожните инфекции, ефект вероятно свързан с инхибирането на COX-2.

При тестове за репродуктивна токсичност, случаите на загуба на плода, резорбция и забавяне растежа на плода се появяват при дози, които не предизвикват токсичност при майката при изследванията със зайци. Не е наблюдаван ефект на ragexohib върху мъжката или женската плодовитост при плъхове.

Ефектите на ragexohib при напреднала бременност или в пред- и постнаталния период не са оценени.

Ragexohib sodium, приложен интравенозно на кърмещи плъхове като еднократна доза, показва концентрации в млякото на ragexohib, valdesohib и на активния метаболит на valdesohib, подобни на тези в майчината плазма.

Канцерогенният потенциал на ragexohib sodium не е оценен.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

*Прах*

Dibasic sodium phosphate heptahydrate

Phosphoric acid и/или sodium hydroxide (за коригиране на pH)

*40 mg флакон:* След разтварянето с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), DYNASTAT съдържа приблизително 0.44 mEq натрий на флакон.

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт **не трябва** да се смесва с други лекарствени продукти освен тези, споменати в раздел 6.6.

DYNASTAT и опиоидни лекарства не трябва да се прилагат заедно в една и съща спринцовка.

Използването на Рингер-лактат разтвор за инжекции или глюкоза 50 g/l (5%) в инжекционен разтвор Рингер-лактат за разтваряне ще предизвика преципитацията на ragexohib и следователно **не се препоръчва**.

Използването на стерилна вода за инжекцията **не се препоръчва**, тъй като полученият разтвор не е изотоничен.

Инжектирането в IV система, доставяща разтвор за инжектиране на глюкоза 50 g/l (5%) в Рингер-лактат или други IV течности, които не са споменати в раздел 6.6. **не се препоръчва**, тъй като това може да предизвика преципитиране на разтвора.

### 6.3. Срок на годност

3 години



Химичната и физична стабилност при употреба на приготвения разтвор е доказана за 24 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка асептично приготвеният продукт трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение след разтварянето до момента на употреба са отговорност на лицето, което го използва и не би трябвало да бъдат повече от 12 часа при 25°C, освен ако смесването е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални указания за съхранение.

Не охлаждайте и не замразявайте готовия разтвор.

#### 6.5. Вид на опаковката и съдържание

Parcesoxib sodium флакони - 40 mg флакон: Флакони от безцветно стъкло тип I (5 ml) с ламинирана тапа, запечатани с лилава отваряща се капачка върху алуминиевата обвивка.

DYNASTAT се предлага в опаковка, съдържаща 10 флакона.

#### 6.6. Препоръки при употреба

Одобрени разтворители за смесване с DYNASTAT са:

9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид

глюкоза 50 g/l (5%) разтвор за инфузия

4.5 mg/ml (0.45%) натриев хлорид и 50 g/l (5%) глюкоза инжекционен разтвор.

Използвайте асептични техники за разтваряне на лиофилизирания parcesoxib (като parcesoxib sodium). Отстранете жълтата подвижна капачка, за да откриете централната част на гумената тапа на флакона с 40 mg parcesoxib. Изтеглете със стерилна игла и спринцовка 2 ml от подходящия разтворител и вкарайте иглата през централната част на гумената тапа, като прехвърлите разтворителя във флакона с 40 mg parcesoxib. Разтворете прахът напълно с леки въртеливи движения и проверете готовия продукт преди употреба. Цялото съдържание на флакона трябва да бъде изтеглено за едно прилагане.

Готовият разтвор е бистър и безцветен. Той трябва да бъде визуално проверен за частици или промяна на цвета преди употреба. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или е мътен или се виждат неразтворени частици.

Разтвореният продукт е изотоничен.

След смесването с подходящия разтворител DYNASTAT може единствено да бъде инжектиран IV или IM или в IV система, доставяща:

9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид

глюкоза 50 g/l (5%) разтвор за инфузия

4.5 mg/ml (0.45%) натриев хлорид и 50 g/l (5%) глюкоза инжекционен разтвор инжекционен разтвор Рингер-лактат.

За еднократна употреба. Неизползваният разтвор, разтворител или ненужен материал трябва да бъде изхвърлен според местните разпоредби.

#### 7. Притежател на разрешението за употреба



Pharmacia Enterprises S.A.  
Circuit de la Foire Internationale  
Luxembourg

**8. Регистрационен номер**

20020787

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

II-6064/27.09.2002

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

