

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИНАСТАТ
(DYNASTAT)

Склад:

діюча речовина: парекоксиб (parecoxib);

1 флакон містить 40 мг парекоксибу у вигляді парекоксибу натрію 42,36 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний;

розчинник: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: тверда речовина від білого до майже білого кольору в закритому прозорому скляному флаконі на 5 мл (40 мг).

Розчинник: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Коксиби. Код АТХ M01A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Парекоксиб є пропрепаратом вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2 у діапазоні клінічних доз. Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. Ідентифіковано дві ізоформи циклооксигенази: циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) та циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 – це ізоформа ферменту, яка, як встановлено, індукується прозапальними сигналами та розглядається як основний фактор, що відповідає за синтез простагландинів, медіаторів болю, запалення та підвищення температури тіла. ЦОГ-2 також бере участь у овуляції, імплантації та закритті артеріальної протоки, регуляції функції нирок та функцій центральної нервової системи (індукування підвищення температури тіла, відчуття болю та когнітивна функція). Вона також може відігравати роль у загоєнні виразки. ЦОГ-2 було ідентифіковано у тканинах навколо виразок шлунка в людини, проте її відношення до загоєння виразок не доведено.

Різниця в антиагрегантній дії між окремими нестероїдними протизапальними препаратами, що пригнічують ЦОГ-1, та селективними інгібіторами ЦОГ-2 може мати клінічну значущість у пацієнтів групи ризику розвитку тромбоемболічних реакцій. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують утворення системних (і тому, можливо, ендотеліальних) простагландинів без впливу на тромбоксан тромбоцитів. Клінічна значущість цих результатів не встановлена.

Парекоксиб застосовували під час різних великих та малих операційних втручань. Ефективність препарату Династат встановлена у дослідженнях при стоматологічних, гінекологічних (гістеректомія), ортопедичних (протезування колінного та кульшового суглобів) втручаннях та болю після операції аортокоронарного шунтування. Перший відчутний аналгетичний ефект спостерігався через 7-13 хвилин, а клінічно значуща аналгезія відзначалася через 23-39 хвилин з найбільшим ефектом протягом 2 годин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення одноразових доз препарату Династат, що становили 40 мг. Ступінь аналгетичного ефекту дози 40 мг відповідав такому самому ефекту кеторолаку у дозі 60 мг при внутрішньом'язовому введенні або 30 мг при внутрішньовенному введенні. Після введення одноразової дози тривалість аналгезії залежала від дози і клінічної моделі болю та знаходилася в діапазоні від 6 до понад 12 годин.

Застосування парекоксибу протягом понад 3 дні.

У більшості клінічних досліджень вивчалася застосування парекоксибу протягом періоду до 3 днів. Були об'єднані та проаналізовані дані 3 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, у яких відповідно до протоколів було дозволено застосування парекоксибу протягом більше 3 днів. Відповідно до аналізу об'єднаних даних 676 пацієнтів, 318 пацієнтів отримували плацебо, а 358 пацієнтів отримували парекоксиб. Серед пацієнтів, яких лікували парекоксибом, 317 отримували його протягом періоду до 4 днів, 32 – до 5 днів, тоді як лише 8 пацієнтів отримували препарат протягом періоду до 6 днів і 1 пацієнт – протягом 7 або більше днів. Серед пацієнтів, які отримували плацебо, 270 отримували плацебо протягом періоду до 4 днів, 43 – до 5 днів, тоді як лише 3 пацієнти отримували плацебо протягом періоду до 6 днів і 2 пацієнти – протягом 7 або більше днів.

Демографічні характеристики пацієнтів були подібними в обох групах. Середня (СВ) тривалість лікування становила 4,1 (0,4) дня для групи парекоксибу та 4,2 (0,5) дня для групи плацебо, діапазон становив 4-7 днів для групи парекоксибу і 4-9 днів для групи плацебо. Частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів, які отримували парекоксиб протягом 4-7 днів (середня тривалість 4 дні), була низькою після 3-го дня лікування та збігалася з цим показником у групі плацебо.

Опіатзберігаючий ефект.

У плацебо-контрольованому дослідженні при ортопедичних та загальних хірургічних втручаннях (n=1050) пацієнти отримували препарат Династат парентерально спочатку у дозі 40 мг, а потім у дозі 20 мг 2 рази на добу протягом мінімум 72 годин як доповнення до стандартного лікування, що включало додаткове контрольоване застосування опіатів у пацієнтів. Зменшення застосування опіатів під час лікування препаратом Династат на 2-й та 3-й день становило 7,2 мг та 2,8 мг (37 % та 28 % відповідно). Це зменшення застосування опіатів супроводжувалося суттєвим зменшенням симптомів дистресу внаслідок введення опіатів, згідно з повідомленнями пацієнтів. Продемонстровано додаткове зменшення болю порівняно із застосуванням лише опіатів. У додаткових дослідженнях при інших хірургічних патологіях отримано подібні результати. Відсутні дані, що вказують на меншу загальну кількість небажаних явищ при застосуванні парекоксибу порівняно з плацебо при їх введенні у комбінації з опіатами.

Дослідження патології шлунково-кишкового тракту.

У короткотривалих дослідженнях (7 днів) частота виразок або ерозій шлунка та дванадцятипалої кишки, що виявлялися під час ендоскопії у здорових добровольців молодого та літнього віку (³ 65 років), яким вводили препарат Династат (5–21 %), хоча і була вищою, ніж у групі плацебо (5–12 %), проте була статистично достовірно нижчою, ніж частота, що відзначалася при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (66–90 %).

Дослідження безпеки препарату після операції аортокоронарного шунтування.

Окрім зафіксованих звичайних небажаних явищ, у двох плацебо-контрольованих дослідженнях, у яких пацієнти отримували парексиксб щонайменше 3 дні, а потім переходили на пероральне застосування вальдекоксибу протягом загалом 10–14 днів, вивчалися попередньо визначені категорії побічних реакцій, встановлені незалежним експертним комітетом. Усі пацієнти під час лікування отримували стандартну анагетичну терапію.

Перед рандомізацією та протягом двох досліджень при операціях аортокоронарного шунтування пацієнти отримували низьку дозу ацетилсаліцилової кислоти.

У першому дослідженні при операції аортокоронарного шунтування проводилася оцінка пацієнтів, які отримували парексиксб внутрішньовенно у дозі 40 мг 2 рази на добу протягом мінімум 3 днів із подальшим лікуванням вальдекоксибом у дозі 40 мг 2 рази на добу (група застосування парексиксбу/вальдекоксибу) (n=311) або плацебо/плацебо (n=151) у 14-денному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Проводилася оцінка дев'яти попередньо визначених категорій побічних реакцій (серцево-судинні тромбоемболічні події, перикардит, поява або загострення застійної серцевої недостатності, ниркова недостатність/ порушення функції нирок, ускладнення виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, значні нешлунково-кишкові кровотечі, інфекції, неінфекційні легеневі ускладнення та летальні випадки). У групі лікування парексиксбом/вальдекоксибом порівняно з групою лікування плацебо/плацебо спостерігалася значно ($p < 0,05$) вища частота серцево-судинних/тромбоемболічних подій (інфаркт міокарда, ішемія, гострі цереброваскулярні порушення, тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії) протягом періоду внутрішньовенного введення препарату (2,2 % та 0,0 % відповідно) та упродовж усього періоду дослідження (4,8 % та 1,3 % відповідно). Ускладнення з боку післяопераційної рани (включаючи переважно рани у ділянці груднини) спостерігалися з більшою частотою під час лікування парексиксбом/вальдекоксибом.

У другому дослідженні при операції аортокоронарного шунтування проводили оцінку чотирьох попередньо визначених категорій побічних реакцій (серцево-судинні/тромбоемболічні; порушення функції нирок/ниркова недостатність; виразка/кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; ускладнення з боку хірургічної рани). Пацієнти були рандомізовані для отримання протягом 24 годин після операції аортокоронарного шунтування: парексиксб внутрішньовенно в початковій дозі 40 мг із подальшим внутрішньовенним застосуванням дози 20 мг кожні 12 годин протягом мінімум 3 днів з подальшим переходом на лікування вальдекоксибом перорально (20 мг кожні 12 годин) (n=544) протягом того проміжку часу, що

залишився, у рамках 10-денного періоду лікування; плацебо внутрішньовенно з подальшим переходом на вальдекоксиб перорально (n=544) або плацебо внутрішньовенно з подальшим застосуванням плацебо перорально (n=548). Відзначалася значно (p=0,033) вища частота побічних реакцій у категорії серцево-судинних/тромбоемболічних подій у групі лікування парекоксибом/вальдекоксибом (2,0 %) порівняно з групою лікування плацебо/плацебо (0,5 %). Лікування плацебо/вальдекоксибом також супроводжувалося вищою частотою розвитку серцево-судинних тромбоемболічних подій порівняно з лікуванням плацебо, проте ця різниця не досягла статистичної значущості. Три з шести серцево-судинних тромбоемболічних подій у групі лікування плацебо/вальдекоксибом виникли під час періоду лікування плацебо; ці пацієнти не отримували вальдекоксиб. Попередньо визначені побічні реакції, що виникали з найвищою частотою в усіх трьох групах лікування, включали категорію ускладнень з боку хірургічної рани, зокрема глибокі післяопераційні інфекції та явища у вигляді порушення загоєння рани у ділянці груднини.

Не спостерігалось суттєвої різниці між активним лікуванням та плацебо для будь-якої іншої попередньо визначеної категорії побічних реакцій (порушення функції нирок/ниркова недостатність; ускладнення виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або ускладнення з боку хірургічної рани).

Загальна хірургія.

У масштабному (N=1050) дослідженні при значних ортопедичних/загальних хірургічних втручаннях пацієнти внутрішньовенно отримували парекоксиб у початковій дозі 40 мг із подальшим внутрішньовенним застосуванням дози 20 мг кожні 12 годин протягом мінімум 3 днів, а потім з переходом на лікування вальдекоксибом перорально (20 мг кожні 12 годин) (n=525) протягом того проміжку часу, що залишився, у рамках 10-денного періоду лікування або отримували плацебо внутрішньовенно з подальшим застосуванням плацебо перорально (n=525). Не спостерігалось суттєвої різниці у загальному профілі безпеки (у тому числі для чотирьох попередньо визначених категорій побічних реакцій, що описані вище стосовно другого дослідження при операції аортокоронарного шунтування) для парекоксибу/вальдекоксибу порівняно з лікуванням плацебо у цих пацієнтів після хірургічного втручання.

Дослідження впливу на тромбоцити.

У ряді невеликих досліджень багаторазових доз з участю здорових добровольців молодого та літнього віку Династат у дозі 20 мг або 40 мг 2 рази на добу не впливав на агрегацію тромбоцитів або розвиток кровотечі порівняно з плацебо. У пацієнтів молодого віку Династат у дозі 40 мг 2 рази на добу з клінічного боку суттєво не впливав на пригнічення функції тромбоцитів, опосередковане ацетилсаліциловою кислотою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції парекоксиб швидко перетворюється на вальдекоксиб, фармакологічно діючу речовину, за допомогою ферментативного гідролізу у печінці.

Абсорбція.

Експозиція вальдекоксибу після введення одноразових доз препарату Династат, що вимірюється площею під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу (AUC) та піком концентрації ($C_{\max}$), є приблизно лінійною у діапазоні клінічних доз. AUC та $C_{\max}$ після застосування препарату 2 рази на добу є лінійними при введенні до 50 мг внутрішньовенно та 20 мг внутрішньом'язово. Рівноважні концентрації у плазмі крові досягалися протягом 4 днів при введенні препарату 2 рази на добу.

Після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення одноразових доз парекоксибу, що становили 20 мг, $C_{\max}$ вальдекоксибу досягається приблизно через 30 хвилин та 1 годину відповідно. Після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення експозиція вальдекоксибу була подібною, враховуючи показники AUC та $C_{\max}$. Після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення експозиція парекоксибу була подібною, враховуючи показник AUC. Середня $C_{\max}$ парекоксибу після внутрішньом'язового введення була нижчою порівняно з внутрішньовенним струминним введенням, що пов'язане з повільнішою екстравазальною абсорбцією після внутрішньом'язового введення. Це зниження не вважалося клінічно важливим, оскільки $C_{\max}$ вальдекоксибу є порівнянною після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення парекоксибу.

Розподіл.

Об'єм розподілу вальдекоксибу після його внутрішньовенного введення становить приблизно 55 літрів. Він зв'язується з білками плазми крові приблизно на 98 % у діапазоні концентрацій, що досягаються при застосуванні найвищої рекомендованої дози 80 мг/добу. Вальдекоксиб, але не парекоксиб, інтенсивно розподіляється в еритроцитах.

Біотрансформація.

Парекоксиб швидко та майже повністю перетворюється на вальдекоксиб та пропіонову кислоту в умовах *in vivo* з періодом напіввиведення з плазми крові приблизно 22 хвилини. Виведення вальдекоксибу здійснюється за допомогою активного метаболізму у печінці, в якому задіяна велика кількість шляхів метаболізму, включаючи ферменти цитохрому Р 450 (CYP) 3A4 та CYP2C9, а також глюкуронідацію (близько 20 %) сульфонамідної групи. У плазмі крові людини був визначений гідроксильований метаболіт вальдекоксибу (за допомогою шляху метаболізму CYP), що діє як інгібітор ЦОГ-2. Цей метаболіт становить близько 10 % концентрації вальдекоксибу; оскільки концентрація цього метаболіту є низькою, не очікується його суттєвої участі у клінічному ефекті після введення терапевтичних доз парекоксибу.

Виведення.

Вальдекоксиб виводиться за допомогою метаболізму в печінці, при цьому в сечі виявляється менше 5 % незміненого вальдекоксибу. У сечі незмінений парекоксиб не виявляється, і лише сліди препарату виявляються у калі. Близько 70 % дози виділяється з сечею у вигляді неактивних метаболітів. Плазмовий кліренс (CL_p) для вальдекоксибу становить близько 6 л/год. Після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення парекоксибу період напіввиведення ($t_{1/2}$) вальдекоксибу становить приблизно 8 годин.

Пацієнти літнього віку.

Династат вводився 335 пацієнтам літнього віку (65–96 років) у рамках досліджень фармакокінетики та терапевтичної дії. У здорових добровольців літнього віку уявний пероральний кліренс вальдекоксибу був знижений, що призводило до вищої експозиції вальдекоксибу у плазмі крові приблизно на 40 % порівняно зі здоровими добровольцями.

молодого віку. З урахуванням маси тіла експозиція вальдекоксибу у плазмі крові у рівноважному стані була на 16 % вищою у жінок літнього віку порівняно з чоловіками літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність.

У пацієнтів з нирковою недостатністю різного ступеня тяжкості, яким вводили препарат Династат внутрішньовенно у дозі 20 мг, парексикс швидко виводився з плазми крові. Оскільки виведення вальдекоксибу нирками не відіграє важливої ролі у його розподілі, навіть у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтів, які знаходяться на діалізі, не виявлено жодних змін у кліренсі вальдекоксибу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність.

Помірна печінкова недостатність не призводила до зниження швидкості або інтенсивності перетворення парексиксу на вальдекоксикс. У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (7-9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) лікування необхідно розпочинати з половини звичайної рекомендованої дози препарату Династат, а максимальна добова доза має бути зменшена до 40 мг, оскільки у таких пацієнтів експозиція вальдекоксибу є збільшеною у понад 2 рази (130 %). Досліджень з участю пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не проводилося, тому препарат Династат не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю. Передопераційна (превентивна) аналгезія. Короткотривале лікування післяопераційного болю в дорослих. Сумісне застосування з опіатними аналгетиками для зменшення потреби в опіатах.

Рішення щодо призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта.

-

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Тяжкі алергічні реакції будь-якого типу на препарат в анамнезі, особливо шкірні реакції, зокрема синдром Стівенса-Джонсона, реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, або встановлена гіперчутливість до сульфонамідів у пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча.

Наявність у анамнезі бронхоспазму, гострого риніту, носових поліпів, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або інших типів алергічних реакцій після застосування

ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2.

ІІІ триместр вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжка печінкова недостатність (альбумін у сироватці крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда-П'ю ³ 10).

Запальні захворювання кишечника.

Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

Лікування післяопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Встановлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Пацієнтам, які отримують варфарин або інші антикоагулянти, слід контролювати антикоагулянтну терапію, особливо у перші кілька днів після початку терапії препаратом Династат, оскільки такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку ускладнень у вигляді кровотечі. Тому у пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно контролювати протромбінний час міжнародного нормалізованого відношення, особливо у перші кілька днів після початку терапії парексиксом або після зміни дози цього препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Династат не впливає на пригнічення агрегації тромбоцитів, опосередковане ацетилсаліциловою кислотою, або показники часу кровотечі. Результати клінічних досліджень вказують на те, що Династат можна застосовувати з низькою дозою ацетилсаліцилової кислоти (≤ 325 мг). У проведених дослідженнях продемонстровано, що, як і для інших нестероїдних протизапальних препаратів, при одночасному застосуванні низької дози ацетилсаліцилової кислоти підвищується ризик розвитку виразок у шлунково-кишковому тракті або інших шлунково-кишкових ускладнень порівняно із застосуванням парексиксу як монотерапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування парексиксу та гепарину не впливало на фармакодинаміку гепарину (активований частковий тромбoplastинний час) порівняно із застосуванням гепарину як монотерапії.

Пригнічення простагландинів нестероїдними протизапальними препаратами, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2, може зменшувати вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів ангіотензину-II, бета-блокаторів і діуретиків. Таку взаємодію слід враховувати для пацієнтів, які приймають парексикс одночасно з інгібіторами АПФ, антагоністами ангіотензину-II, бета-блокаторами та діуретиками.

У пацієнтів літнього віку, пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (зокрема тих, хто

отримує терапію діуретиками) або порушенням функції нирок одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністами ангіотензину-II може призводити до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності. Ці ефекти зазвичай є оборотними.

Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні цих препаратів. Пацієнти повинні пити достатню кількість води; необхідність контролювати функцію нирок слід оцінювати на початку одночасного лікування препаратами і періодично у процесі лікування.

Вважається, що одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів та циклоспорину або такролімусу підвищує нефротоксичну дію циклоспорину і такролімусу через вплив нестероїдних протизапальних препаратів на простагландини нирок. При одночасному застосуванні парекоксибу та будь-якого з цих лікарських засобів необхідно ретельно контролювати функцію нирок.

Династат можна застосовувати одночасно з опіатними аналгетиками. У клінічних дослідженнях при одночасному застосуванні з парекоксибом суттєво зменшувалася добова доза опіатів, що вводилися при необхідності.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику парекоксибу (або його активний метаболіт вальдекоксибу).

Парекоксиб швидко гідролізується з утворенням активного метаболіту вальдекоксибу. Згідно з результатами досліджень, у людей метаболізм вальдекоксибу переважно здійснюється ізоферментами 2C9 та CYP3A4.

При одночасному застосуванні препарату з флуконазолом (переважно інгібітор CYP2C9) експозиція вальдекоксибу у плазмі крові (AUC та C_{max}) збільшується (на 62 % та 19 % відповідно), що вказує на необхідність зниження дози парекоксибу пацієнтам, які отримують терапію флуконазолом.

При одночасному застосуванні препарату з кетоконазолом (переважно інгібітор CYP3A4) експозиція вальдекоксибу у плазмі крові (AUC та C_{max}) збільшується (на 38 % та 24 % відповідно), проте зазвичай немає потреби у корекції дози пацієнтам, які отримують кетоконазол.

Вплив ферментативної індукції не вивчався. Метаболізм вальдекоксибу може збільшуватися при одночасному застосуванні з індукторами ферментів, зокрема рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном або дексаметазоном.

Вплив парекоксибу (або його активного метаболіту вальдекоксибу) на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Лікування вальдекоксибом (40 мг 2 рази на добу протягом 7 днів) призводило до підвищення концентрацій декстрометорфану (субстрат CYP2D6) у плазмі крові у 3 рази. Тому при одночасному застосуванні препарату Династат та лікарських засобів, що переважно метаболізуються за допомогою CYP2D6 та мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад флекаїлід, пропafenон, метопролол), необхідно дотримуватися обережності.

Експозиція омепразолу (субстрат CYP 2C19) у плазмі крові при застосуванні у дозі 40 мг 1 раз

на добу збільшувалася на 46 % після введення вальдекоксибу у дозі 40 мг 2 рази на добу протягом 7 днів, тоді як експозиція вальдекоксибу у плазмі крові не змінювалася. Ці результати вказують на те, що хоча вальдекоксиб не метаболізується CYP2C19, він може пригнічувати цей ізофермент. Тому необхідно з обережністю застосовувати препарат Династат разом з лікарськими засобами, що, як відомо, є субстратами CYP2C19 (такими як фенітоїн, діазепам або іміпрамін).

У двох дослідженнях фармакокінетичної взаємодії пацієнти з ревматоїдним артритом, які отримували стабільну тижневу дозу метотрексату (5–20 мг на тиждень у одноразовій дозі перорально або внутрішньом'язово), приймали вальдекоксиб перорально (10 мг 2 рази на добу або 40 мг 2 рази на добу); при цьому вплив на рівноважні плазмові концентрації метотрексату не проявлявся або був незначним. Проте рекомендується з обережністю застосовувати метотрексат одночасно з нестероїдними протизапальними препаратами, тому що прийом нестероїдних протизапальних препаратів може призвести до підвищення рівня метотрексату у плазмі крові. При одночасному застосуванні парекоксибу та метотрексату слід здійснювати належний контроль токсичності, пов'язаної з метотрексатом.

Одночасне застосування вальдекоксибу та літію призводило до значного зниження кліренсу літію у сироватці крові (25 %) та ниркового кліренсу (30 %) з вищою на 34 % експозицією препарату у сироватці крові порівняно із застосуванням літію як монотерапії. На початку та при зміні терапії парекоксибом у пацієнтів, які отримують літій, необхідно ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові.

Одночасне застосування вальдекоксибу та глібенкламід (субстрат CYP3A4) не впливало на фармакокінетику (експозицію) або фармакодинаміку (рівні глюкози та інсуліну у крові) глібенкламід.

Ін'єкційні анестетики.

Одночасне внутрішньовенне застосування парекоксибу у дозі 40 мг та пропофолу (субстрат CYP2C9) або мідазоламу (субстрат CYP3A4) не впливало на фармакокінетику (метаболізм та експозицію) або фармакодинаміку (вплив на електроенцефалографію, психомоторні тести та пробудження після седатії) при внутрішньовенному введенні пропофолу або мідазоламу. Крім того, одночасне застосування вальдекоксибу суттєво клінічно не впливало на метаболізм мідазоламу, опосередкований CYP3A4, у печінці та кишечнику при застосуванні цього препарату перорально.

Внутрішньовенне застосування парекоксибу в дозі 40 мг суттєво не впливало на фармакокінетику фентанілу або алфентанілу (субстрати CYP3A4) при їх введенні внутрішньовенно.

Інгаляційні анестетики.

Формальних досліджень взаємодії не проводилося. У дослідженнях при оперативних втручаннях, під час яких парекоксиб вводили до операції, у пацієнтів, які отримували парекоксиб та інгаляційні анестетики оксид азоту та ізофлуран, не спостерігалось ознак фармакодинамічної взаємодії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливості застосування.

Династат вивчали при застосуванні його при стоматологічних, ортопедичних, гінекологічних (переважно гістеректомія) втручаннях та операції аортокоронарного шунтування. Існує обмежений досвід його застосування при інших типах хірургічних втручань, наприклад шлунково-кишкових або урологічних (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інші методи застосування, окрім внутрішньовенного та внутрішньом'язового (наприклад внутрішньосуглобовий, інтратекальний), не вивчалися, і їх не слід застосовувати.

Оскільки імовірність виникнення побічних реакцій підвищується при застосуванні вищих доз парекоксибу, інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після підвищення дози пацієнти, які отримують лікування парекоксибом, повинні бути оглянутими і, якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Клінічний досвід лікування препаратом Династат протягом періоду понад 3 дні є обмеженим (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо під час лікування у пацієнтів погіршуються функції якоїсь системи органів, що описані нижче, необхідно вжити відповідних заходів та розглянути можливість припинення терапії парекоксибом.

Серцево-судинні реакції.

Тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2 супроводжувалося підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних та тромботичних небажаних явищ. Точний показник для ризику, що пов'язаний із застосуванням одноразової дози, не встановлений, і також точно не визначена тривалість лікування, що супроводжується підвищеним ризиком.

Пацієнти із суттєвими факторами ризику розвитку серцево-судинних подій (наприклад артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, палінням) повинні отримувати лікування парекоксибом після ретельного розгляду (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо у цих пацієнтів спостерігаються клінічні ознаки погіршення стану у вигляді специфічних симптомів, необхідно вжити відповідних заходів та розглянути можливість припинення терапії парекоксибом. Династат не вивчали при операціях реваскуляризації при серцево-судинній патології, за винятком операцій аортокоронарного шунтування. Дослідження застосування препарату в умовах хірургічних втручань, інших, ніж операції аортокоронарного шунтування, включали лише пацієнтів із класом I-III оцінки фізичного стану за ASA (Американське товариство анестезіологів).

Ацетилсаліцилова кислота та інші нестероїдні протизапальні препарати.

Інгібітори ЦОГ-2 не можуть замінити ацетилсаліцилову кислоту у профілактиці серцево-судинних тромбоемболічних захворювань, тому що вони не зменшують агрегацію тромбоцитів. Тому не можна припиняти антиагрегантну терапію (див. розділ «Фармакодинаміка»). Необхідно з обережністю застосовувати препарат Династат разом із варфарином та іншими пероральними антикоагулянтами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Потрібно уникати одночасного застосування парекоксибу з іншими нестероїдними протизапальними препаратами, крім ацетилсаліцилової кислоти.

Династат може маскувати підвищення температури тіла та інші ознаки запалення (див. розділ «Фармакодинаміка»). У окремих випадках описане погіршення перебігу інфекцій м'яких тканин у зв'язку із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів та у доклінічних дослідженнях препарату Династат. У післяопераційних пацієнтів, які отримують Династат,

необхідно уважно спостерігати за місцем хірургічного розтину для виявлення ознак інфекції.

Шлунково-кишкові реакції.

У пацієнтів, які отримували лікування парекоксибом, спостерігалися ускладнення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (перфорації, виразки або кровотечі), деякі з яких призводили до летальних наслідків. Рекомендується з обережністю проводити лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку шлунково-кишкових ускладнень при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів; осіб літнього віку або пацієнтів зі шлунково-кишковим захворюванням у анамнезі, зокрема виразкою та шлунково-кишковою кровотечею, або пацієнтів, які одночасно застосовують ацетилсаліцилову кислоту. З класом нестероїдних протизапальних препаратів також може бути пов'язано підвищення ризику шлунково-кишкових ускладнень при супутньому застосуванні таких препаратів з глюкокортикоїдами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, іншими антитромбоцитарними лікарськими засобами, або при застосуванні пацієнтами, які вживають алкоголь. Спостерігається подальше підвищення ризику розвитку небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (виразки шлунково-кишкового тракту або інші ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту) при одночасному застосуванні парекоксибу та ацетилсаліцилової кислоти (навіть низьких доз).

Шкірні реакції.

Повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, зокрема мультиформну еритему, ексfolіативний дерматит та синдром Стівенса-Джонсона (деякі з них летальні), у пацієнтів, які отримували парекоксиб, під час спостереження після виходу препарату на ринок. Крім того, повідомлялося про летальні випадки токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, які отримували вальдекоксиб (активний метаболіт парекоксибу), під час спостереження після виходу препарату на ринок; і виникнення цього захворювання не можна виключити при застосуванні парекоксибу (див. розділ «Побічні реакції»). На підставі інших тяжких шкірних реакцій, про які повідомлялося при застосуванні целекоксибу та вальдекоксибу, DRESS синдром може виникнути під час лікування парекоксибом. Імовірно, пацієнти мають найвищий ризик виникнення цих реакцій на самому початку терапії; реакція переважно виникала протягом першого місяця лікування.

Для спостереження за появою будь-яких тяжких шкірних реакцій необхідно вжити відповідних заходів, наприклад проводити додаткові консультації для пацієнта. Пацієнтам потрібно порекомендувати негайно повідомляти свого лікаря про будь-які зміни шкіри, що в них виникли.

Лікування парекоксибом необхідно припинити при першій появі на шкірі висипань, змін слизових оболонок або будь-яких ознак гіперчутливості. Відомо про виникнення тяжких шкірних реакцій при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема селективних інгібіторів ЦОГ-2, а також інших лікарських засобів. Проте, імовірно, визначена частота тяжких явищ з боку шкіри є більшою для вальдекоксибу (активний метаболіт парекоксибу) порівняно з іншими селективними інгібіторами ЦОГ-2. Пацієнти з алергією на сульфонамід у анамнезі можуть мати вищий ризик розвитку шкірних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти без алергії на сульфонамід у анамнезі також можуть бути у групі ризику розвитку тяжких шкірних реакцій.

Гіперчутливість.

Після виходу вальдекоксибу та парекоксибу на ринок повідомлялося про реакції гіперчутливості (анафілаксію та ангіоневротичний набряк) (див. розділ «Побічні реакції»). Деякі з цих реакцій спостерігалися у пацієнтів, які мали реакції алергічного типу на сульфонаміди в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Лікування парекоксибом необхідно припинити при появі перших ознак гіперчутливості.

Після виходу парекоксибу на ринок повідомлялося про випадки тяжкої артеріальної гіпотензії невдовзі після введення парекоксибу. Деякі з цих випадків спостерігалися без ознак анафілаксії. Лікар повинен бути готовий лікувати тяжку артеріальну гіпотензію.

Затримка рідини, набряки, ниркові реакції.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів з відомим пригніченням синтезу простагландинів, у окремих пацієнтів, які отримували парекоксиб, спостерігалася затримка рідини та набряки. Тому парекоксиб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції серця, існуючими набряками та іншими станами, що сприяють або погіршуються при затримці рідини, зокрема в пацієнтів, які отримують лікування діуретиками або мають інші фактори ризику розвитку гіповолемії. Якщо у цих пацієнтів спостерігаються клінічні ознаки погіршення стану, необхідно вжити відповідних заходів, зокрема припинити лікування парекоксибом.

Під час спостереження після виходу препарату на ринок у пацієнтів, які отримували парекоксиб, спостерігалися випадки гострої ниркової недостатності (див. розділ «Побічні реакції»). Оскільки пригнічення синтезу простагландинів може призвести до порушення функції нирок та затримки рідини, необхідно з обережністю застосовувати препарат Династат пацієнтам з порушеною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або артеріальною гіпертензією чи пацієнтам з порушеною функцією печінки або серця чи іншими станами, що сприяють затримці рідини.

На початку лікування пацієнтам з дегідратацією слід застосовувати Династат з обережністю. У цьому випадку рекомендується спочатку проводити регідратацію, а потім розпочинати терапію препаратом Династат.

Артеріальна гіпертензія.

Як щодо усіх нестероїдних протизапальних препаратів, застосування парекоксибу може призвести до виникнення або погіршення перебігу вже існуючої артеріальної гіпертензії, що може зумовити підвищення частоти розвитку серцево-судинних подій. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією парекоксиб слід застосовувати з обережністю. На початку терапії парекоксибом і протягом усього курсу лікування слід здійснювати ретельний моніторинг артеріального тиску. Якщо артеріальний тиск підвищується суттєво, необхідно розглянути інші види лікування.

Недостатність функції печінки.

Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) Династат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування з пероральними антикоагулянтами.

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів з пероральними

антикоагулянтами збільшує ризик виникнення кровотечі. До пероральних антикоагулянтів належать варфарин, інші антикоагулянти кумаринового ряду та нові пероральні антикоагулянти (наприклад апіксабан, дабігатран і ривароксабан) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вміст натрію.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на мл, тобто практично вільний від натрію.

Особливі застереження щодо поводження з препаратом та утилізації залишків.

Перед застосуванням препарат Династат необхідно відновлювати. Династат не містить консервантів. Для його відновлення необхідно дотримуватися асептичної методики.

Розчинники для відновлення.

Прийнятними розчинниками для відновлення препарату Династат є:

- натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій/інфузій;
- глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для інфузій;
- натрію хлорид 4,5 мг/мл (0,45 %) та глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій/інфузій.

Процес відновлення.

Для відновлення ліофілізованого парекоксибу (як парекоксибу) застосовувати асептичну методику.

З флакона, що містить 40 мг парекоксибу, зняти знімний ковпачок для звільнення центральної частини гумової пробки. Набрати 2 мл прийнятного розчинника стерильною голкою зі шприцом та ввести голку у центральну частину гумової пробки для перенесення розчинника у флакон з 40 мг препарату. Повністю розчинити порошок, обережно перемішуючи його круговими рухами, та оглянути перед застосуванням відновлений засіб. Весь вміст флакона призначений для одноразового введення.

Після відновлення розчин має бути прозорим. Перед введенням потрібно проводити візуальний огляд препарату Династат щодо наявності механічних часток та змін кольору. Розчин не можна застосовувати, якщо його колір змінився або якщо він мутний чи містить механічні частки. Династат необхідно ввести протягом 24 годин після відновлення або утилізувати.

Відновлений препарат є ізотонічним.

Сумісність з розчином у системі для внутрішньовенного введення.

Після відновлення прийнятними розчинниками Династат можна вводити **лише** внутрішньовенно або внутрішньом'язово чи у систему для внутрішньовенного введення, що містить такі розчинники:

- натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій/інфузій;
 - глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для інфузій;
 - натрію хлорид 4,5 мг/мл (0,45 %) та глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій/інфузій;
- або
- Рінгер-лактатний розчин для ін'єкцій.

Лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані.

Існують дані, що під час застосування хімічна та фізична стабільність відновленого розчину, який не можна зберігати в холодильнику або заморожувати, зберігається до 24 годин при 25 °С. Тому вважається, що максимальний термін придатності для відновленого засобу становить 24 години. Проте через значний ризик мікробіологічної контамінації для ін'єкційних засобів відновлений розчин необхідно застосовувати негайно, за винятком відновлення у контрольованих та валідованих асептичних умовах. Якщо такі вимоги не були дотримані, за час та умови зберігання препарату перед використанням має відповідати особа, яка його застосовує, і час зберігання зазвичай не має перевищувати 12 годин при 25 °С.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Застосування в період вагітності.

Вважається, що парекоксиб спричиняє тяжкі вади розвитку при його застосуванні під час III триместру вагітності, оскільки, як і інші лікарські засоби з відомим пригніченням простагландинів, він може призводити до дострокового закриття артеріальної протоки або до слабкості (чи відсутності) скорочення матки (див. розділ «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

Застосування нестероїдних протизапальних засобів під час II та III триместрів вагітності може спричинити порушення функції нирок плода, що може призвести до зменшення об'єму амніотичної рідини або олігогідрамніону в тяжких випадках. Такі ефекти можуть виникати відразу після початку лікування і зазвичай є оборотними після припинення. Вагітним жінкам, які застосовують нестероїдні протизапальні засоби, необхідно уважно контролювати об'єм амніотичної рідини.

Застосування препарату Династат протипоказане у III триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Відсутні адекватні дані, отримані при застосуванні парекоксибу вагітним жінкам або у період пологів. Проте пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на перебіг вагітності. Дані, отримані в епідеміологічних дослідженнях, свідчать про наявність підвищеного ризику переривання вагітності після застосування інгібіторів синтезу простагландинів у ранній період вагітності. Продемонстровано, що у тварин застосування інгібіторів синтезу простагландинів, зокрема парекоксибу, призводить до підвищення пре- та постімплантаційної загибелі плода та ембріофетальної летальності (див. розділ «Фармакодинаміка»). Під час I та II

триместрів вагітності Династат не слід застосовувати без очевидної необхідності.

Застосування в період годування груддю.

Одноразове введення дози парекоксибу жінкам, які годують груддю, після кесаревого розтину призводило до проникнення відносно невеликої кількості парекоксибу та його активного метаболіту вальдекоксибу в грудне молоко, і це спричиняло отримання новонародженим відносно низької дози (близько 1 % материнської дози з корекцією на масу тіла). Династат не слід застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на репродуктивну функцію.

Застосування препарату Династат, як і будь-яких лікарських засобів з відомим пригніченням циклооксигенази/синтезу простагландинів, не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти (див. розділ «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

Беручи до уваги механізм дії, застосування нестероїдних протизапальних препаратів може затримувати або запобігати розриву оваріальних фолікулів, що було пов'язано з оборотним безпліддям у окремих жінок. Для жінок, які мають труднощі із зачаттям або які проходять обстеження з приводу безпліддя, необхідно розглянути можливість відміни нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи препарат Династат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам, у яких спостерігається запаморочення, вертиго або сонливість після застосування препарату Династат, необхідно утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з іншими автоматизованими системами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Лікування гострого болю. Рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово, з подальшим введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 6–12 годин, але не перевищуючи дозу 80 мг/добу.

Оскільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні специфічних інгібіторів ЦОГ-2 може підвищуватися при збільшенні дози та тривалості лікування, необхідно проводити якнайкоротший курс терапії та застосовувати найнижчу ефективну добову дозу. Однак доцільність цих даних для короткотривалого застосування парекоксибу в післяопераційний період не було оцінено.

Клінічний досвід лікування препаратом Династат протягом понад 3 дні обмежений (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Попередження або ослаблення післяопераційного болю. Рекомендованою дозою є 40 мг препарату, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово (але краще внутрішньовенно) за 30–45 хвилин до хірургічного втручання. Післяопераційне тривале введення препарату

Династат може бути необхідним для досягнення аналгетичного ефекту.

Сумісне застосування з опіатними аналгетиками.

Опіатні аналгетики можуть застосовуватися разом з препаратом Династат у дозах, що викладені вище. У всіх клінічних звітах зазначають, що парексиксид застосовували з фіксованим інтервалом часу, тоді як опіати приймали за потребою.

У ході клінічних досліджень добова потреба в опіатах була значно зменшена (20–40 %) при сумісному застосуванні з парексиксидом. Оптимальний ефект досягається при застосуванні препарату Династат перед введенням опіатів.

Пацієнти літнього віку.

Загалом коригувати дозу для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) не потрібно. Проте пацієнтам літнього віку, які важать менше 50 кг, лікування слід розпочинати з половини звичайної рекомендованої дози препарату Династат, а максимальну добову дозу зменшити до 40 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (≥ 10 балів за шкалою Чайлда-П'ю) відсутній, тому його застосування цим пацієнтам протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»). Зазвичай пацієнтам з легкою печінковою недостатністю (5–6 балів за шкалою Чайлда-П'ю) немає потреби у корекції дози. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (7–9 балів за шкалою Чайлда-П'ю) лікування препаратом Династат необхідно розпочинати з обережністю та застосовувати спочатку половину звичайної рекомендованої дози, а максимальна добова доза має бути зменшена до 40 мг.

Ниркова недостатність.

Лікування парексиксидом пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтів, які можуть мати схильність до затримки рідини, необхідно розпочинати з найнижчої рекомендованої дози (20 мг) з обов'язковим ретельним контролем функції нирок пацієнта (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Ґрунтуючись на даних оцінки фармакокінетики, у пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) немає потреби у корекції дози.

Спосіб застосування.

Проводити внутрішньовенну струминну ін'єкцію можна швидко та безпосередньо у вену або у встановлену систему для внутрішньовенного введення. Внутрішньом'язову ін'єкцію необхідно проводити повільно та вводити препарат глибоко у м'яз. Для ознайомлення з інструкціями щодо відновлення лікарського засобу перед введенням див. розділ «Особливості застосування».

Якщо препарат Династат у розчині комбінується з іншими лікарськими засобами, може виникати преципітація, тому Династат не можна змішувати з будь-яким іншим лікарським засобом як при відновленні, так і під час ін'єкції. Якщо ту саму систему для внутрішньовенного введення пацієнтам застосовували для введення іншого лікарського засобу, необхідно належним чином промивати її розчином з відомою сумісністю до та після ін'єкції препарату Династат.

Після відновлення відповідними розчинниками Династат можна вводити **лише** внутрішньовенно або внутрішньом'язово, або у систему для внутрішньовенного введення, що містить такі речовини:

- натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %), розчин для ін'єкцій/інфузій;
- глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для інфузій;
- натрію хлорид 4,5 мг/мл (0,45 %) та глюкоза 50 мг/мл (5 %), розчин для ін'єкцій/інфузій

або

- Рінгер-лактатний розчин для ін'єкцій.

Проводити ін'єкцію у систему для внутрішньовенного введення, що містить глюкозу 50 мг/мл (5 %) у Рінгер-лактатному розчині для ін'єкцій або інші рідини для внутрішньовенного введення, що не зазначені вище, **не** рекомендується, оскільки це може призвести до випадку осаду в розчині.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування парекоксибу дітям віком до 18 років не встановлено. Доступні дані відсутні, тому цим пацієнтам не рекомендується застосовувати парекоксиб.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування парекоксибом супроводжувалося розвитком побічних реакцій, що були описані також і для рекомендованих доз парекоксибу.

У разі гострого передозування пацієнтам слід проводити симптоматичне та підтримуюче лікування. Немає специфічних антидотів. Парекоксиб є пропрепаратом вальдеоксибу. Вальдеоксиб не видаляється під час гемодіалізу. Внаслідок високого ступеня зв'язування вальдеоксибу з білками діурез або підлюговування сечі можуть бути неефективними.

Побічні реакції.

Короткий огляд профілю безпеки.

Найчастішою побічною реакцією при застосуванні препарату Династат є нудота. Найтяжчі реакції спостерігалися нечасто або рідко і включали серцево-судинні події, зокрема інфаркт міокарда та тяжку артеріальну гіпотензію, а також явища гіперчутливості, наприклад анафілаксію, ангіоневротичний набряк і тяжкі шкірні реакції. Після операції аортокоронарного шунтування пацієнти, яким ввели препарат Династат, мають вищий ризик розвитку побічних реакцій, зокрема серцево-судинних/тромбоемболічних подій (включаючи інфаркт міокарда, інсульт/транзиторну ішемічну атаку, тромбоемболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен; див. розділи «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»), глибоких післяопераційних інфекцій та ускладнень у вигляді порушення загоєння рани у ділянці груднини.

Перелік побічних реакцій.

У 28 плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів, які отримували парекоксиб (N=5402), повідомлялося про перераховані нижче побічні реакції. Повідомлення, отримані у післямаркетинговий період, перераховані з позначкою «частота невідома», оскільки ретроспективно на основі наявних даних не можна визначити частоту. У кожній групі залежно від частоти побічні реакції зазначено із використанням термінології MedDRA та подано у порядку зменшення їх тяжкості.

Частота побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), частота невідома.

Інфекції та інвазії. Часто: фарингіт, альвеолярний остеїт (суха лунка); нечасто: патологічні серозні виділення з рани у ділянці груднини, інфікування рани.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Часто: післяопераційна анемія; нечасто: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи. Рідко: анафілактоїдна реакція.

З боку обміну речовин, метаболізму. Часто: гіпокаліємія; нечасто: гіперглікемія, анорексія.

Розлади з боку психіки. Часто: збудження, безсоння.

З боку нервової системи. Часто: гіпестезія, запаморочення; нечасто: цереброваскулярний розлад.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату. Нечасто: біль у вухах.

З боку серця. Нечасто: інфаркт міокарда, брадикардія; частота невідома: судинний колапс, застійна серцева недостатність, тахікардія.

З боку судин. Часто: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія; нечасто: артеріальна гіпертензія (погіршення), ортостатична гіпотензія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Часто: дихальна недостатність; нечасто: тромбоемболія легеневої артерії; частота невідома: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту. Дуже часто: нудота; часто: біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм; нечасто: виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, сухість у роті, патологічні звуки у шлунково-кишковому тракті; рідко: панкреатит, езофагіт, набряк навколо рота (периоральний набряк).

З боку шкіри та підшкірної тканини. Часто: свербіж, гіпергідроз; нечасто: екхімоз, висипання, кропив'янка; частота невідома: синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. Часто: біль у спині; нечасто: артралгія.

З боку сечовидільної системи. Часто: олігурія; рідко: гостра ниркова недостатність; частота невідома: ниркова недостатність.

Загальні розлади та реакції у місці введення. Часто: периферичні набряки; нечасто:

астенія, біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції; частота невідома: реакції гіперчутливості, зокрема анафілаксія та ангіоневротичний набряк.

Дослідження. Часто: збільшення вмісту креатиніну у крові; нечасто: підвищення рівня креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази та АСТ у крові, підвищення рівня АЛТ та азоту сечовини крові.

Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур. Нечасто: ускладнення після процедури (шкірні).

Опис окремих побічних реакцій.

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки токсичного епідермального некролізу, що були пов'язані із застосуванням вальдекоксибу, чого не можна виключити при застосуванні парекоксибу (див. розділ «Особливості застосування»). Крім того, повідомлялося про бронхоспазм і гепатит як поодинокі тяжкі побічні реакції, що були пов'язані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів і які не можна виключити при застосуванні препарату Династат.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім препаратів, зазначених у розділі «Особливості застосування».

Династат та опіати не можна вводити разом у одному шприці.

Застосування Рінгер-лактатного розчину для ін'єкцій або глюкози 50 мг/мл (5 %) у Рінгер-лактатному розчині для ін'єкцій для відновлення препарату спричиняє преципітацію парекоксибу у розчині, і тому таке застосування **не** рекомендується.

Застосування води для ін'єкцій також **не** рекомендується, оскільки розчин, який при цьому утворюється, не є ізотонічним.

Династат не слід вводити у систему для внутрішньовенного введення, що містить будь-який інший лікарський засіб. Систему для внутрішньовенного введення необхідно належним чином

промивати розчином із відомою сумісністю до та після ін'єкції препарату Династат (див. розділ «Особливості застосування»).

Проводити ін'єкцію у систему для внутрішньовенного введення, що містить глюкозу 50 мг/мл (5 %) у Рінгер-лактатному розчині для ін'єкцій або інші рідини для внутрішньовенного введення, що не зазначені у розділі «Особливості застосування», не рекомендується, оскільки це може призвести до преципітації в розчині.

упаковка. По 10 флаконів з ліофілізатом у картонній коробці; по 5 флаконів з ліофілізатом та 5 ампулами розчинника по 2 мл у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія.