

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДИНАСТАТ
(DYNASTAT)

Склад:

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

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний (двоосновний натрій фосфат) *розчинник:* натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткотривале лікування післяопераційного болю.

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

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого інгредієнта препарату. Наявність в анамнезі алергічних реакцій будь-якого типу, особливо шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема або відома гіперчутливість до сульфонамідів.

Наявність в анамнезі бронхоспазму, кропив'янки, гострого риніту, поліпів носової порожнини, ангіоневротичного набряку або алергічних реакцій після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі інших специфічних інгібіторів циклооксигенази-2.

Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча.

Тяжкі порушення функції печінки (альбумін сироватки 25 г/л або оцінка за шкалою Чайлд – Пью ≥ 10).

Запальні захворювання кишечника.

Застійна серцева недостатність (клас II-IV за NYHA).

Підтверджена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання.

Династат протипоказано застосовувати для лікування больового синдрому в післяопераційний період після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ).

Третій триместр вагітності та період годування груддю.

Дитячий вік до 18 років

Спосіб застосування та дози.

Стандартною рекомендованою дозою є одноразове або стартове введення 40 мг препарату Династат внутрішньовенно або внутрішньом'язово, при потребі в подальшому препарат застосовують кожні 6-12 годин по 20 або 40 мг, однак не більше 80 мг на добу. Внутрішньовенну болюсну ін'єкцію необхідно виконувати швидко і безпосередньо у вену або в існуючий внутрішньовенний контур. Внутрішньом'язова ін'єкція виконується повільно і глибоко в товщу м'яза.

Пацієнти літнього віку. Загалом будь-якої корекції дози пацієнтам літнього віку (≥ 65 років) не потрібно. Однак у пацієнтів літнього віку з масою тіла менш 50 кг лікування слід розпочинати з половинної стандартної рекомендованої дози препарату Династат і зменшити їм максимальну добову дозу до 40 мг.

Порушення функції печінки У пацієнтів із незначними порушеннями функції печінки (5-6 балів за шкалою Чайлд-П'ю) будь-якої корекції дози не потрібно. У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки (7-

9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) Династат слід призначати з обережністю у дозі, що дорівнює половині звичайної рекомендованої дози, а максимальну добову дозу зменшити до 40 мг. Стосовно пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (≥ 10 балів за шкалою Чайлд-П'ю), клінічний досвід застосування препарату Династат відсутній, тому застосовувати препарат для лікування цих пацієнтів не рекомендовано.

Порушення функції нирок Виходячи з фармакокінетики препарату, немає необхідності у корекції дозування Династату при його застосуванні пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв). Для лікування пацієнтів із тяжкими (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порушеннями функції нирок або осіб зі схильністю до затримки рідини Династат слід застосовувати в найменшій рекомендованій дозі і ретельно контролювати функцію нирок.

Приготування розчину.

Відновіть 40 мг Династату, використовуючи 2 мл 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду. Іншими прийнятними для відновлення розчинниками є **лише** наступні:

- 5 % (50 г/л) розчин глюкози для інфузій;
- 0,45 % (4,5 мг/мл) розчин натрію хлориду та 5 % (50 г/л) розчин глюкози для ін'єкцій.

Зніміть з флакона 40 мг парекоксибу фіолетовий захисний ковпачок для доступу до центральної частини гумової пробки. Використовуючи стерильні голку та шприц, наберіть 2 мл відповідного розчинника та введіть голку через центральну частину гумової пробки, переміщуючи розчинник усередину флакона. За допомогою обережних обертючих рухів повністю розчиніть порошок і перевірте відновлений препарат перед застосуванням. Весь вміст флакона призначений для одноразового введення.

Перед введенням слід оглянути відновлений Династат на предмет наявності твердих частинок та зміни забарвлення. Якщо розчин змінив забарвлення, непрозорий або містить тверді частинки, його не можна застосовувати. Династат необхідно ввести протягом 24 годин після відновлення або утилізувати.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні явища, частота виникнення яких була вищою ніж у групі плацебо під час 12 плацебо-контрольованих клінічних досліджень серед 1543 пацієнтів щодо оперативних втручань стоматологічного, гінекологічного, ортопедичного профілю, а також операцій аорто-коронарного шунтування та передопераційного призначення у стоматологічній та ортопедичній практиці. Доза препарату Династат складала 20 або 40 мг у вигляді одноразової або багаторазових доз (до 80 мг на день). Частота відміни препарату з причини розвитку побічних реакцій у цих дослідженнях складала 5,0% у групі, що отримувала Династат і 4,3% у пацієнтів, що отримували плацебо.

Дуже часто (≥1/10), **часто** (≥1/100, <1/10), **нечасто** (≥1/1000, <1/100), **рідко** (≥1/10 000, <1/1000), **дуже рідко** (<1/10 000), **не відомо** (не може бути оцінено на основі доступних даних, включаючи поодинокі випадки)

Інфекції та інвазії

Нечасті: анормальні серозні виділення із рани груднини, інфекція рани.

З боку крові та лімфатичної системи

Часті: післяопераційна анемія

Нечасті: тромбоцитопенія

Розлади трофіки та метаболізму.

Часті: гіпокаліємія

Психіатричні порушення.

Часті: ажитація, безсоння

З боку нервової системи.

Часті: гіпестезія

Нечасті: цереброваскулярні порушення

З боку серця.

Нечасто: брадикардія

З боку судинної системи.

Часті: артеріальна гіпертензія, гіпотензія

Нечасті: загострення гіпертензії

Дихальні, медіастинальні та торакальні розлади.

Часті: дихальна недостатність, фарингіт

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часті: альвеолярний остеїт («суха альвеола»), метеоризм, диспепсія

Нечасті: гастродуоденальні виразки

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часті: свербіж

Нечасті: екхімози

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Часті: біль у ділянці спини

З боку нирок та сечовидільної системи.

Часті: олігурія

Загальні розлади та розлади в місці введення

Часті: периферичні набряки

Результати інших досліджень.

Часто: підвищення креатиніну крові

Нечасто: підвищення АСТ, АЛТ, азоту сечовини в крові.

Наступні рідкі серйозні побічні реакції асоційовані із застосуванням НПЗЗ, що не можуть бути виключеними при застосуванні препарату Династат: бронхоспазм, гепатит.

Пацієнти, яким застосовують парекоксиб після аортокоронарного шунтування, мають вищий ризик таких побічних проявів, як серцево-судинні/тромбоемболічні прояви, хірургічні інфекції або ускладнення загоєння рани після стернотомії. Серцево-судинні/тромбоемболічні події включають інфаркт міокарда, інсульт/ТІА, емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен.

Під час постмаркетингового спостереження отримано повідомлення про наступні реакції, що виникли у зв'язку із застосуванням парекоксибу:

Рідко: гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, біль у животі, нудота, блювання, диспное, тахікардія та синдром Стівенса-Джонсона.

Дуже рідко: мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит та реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію та ангіоневротичний набряк.

Під час постмаркетингового спостереження отримано повідомлення про наступні реакції, що спостерігались у зв'язку з прийомом вальдекоксибу і не можуть бути виключені стосовно парекоксибу: токсичний епідермальний некроліз.

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування парекоксибу немає.

У разі передозування слід проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Вальдекоксиб не виводиться з організму при гемодіалізі. Діурез та олушення не можуть не мати ефекту через високий ступінь зв'язування вальдекоксибу з білками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Династат протипоказаний у III триместрі вагітності.

Підозрюється, що парекоксиб натрію може викликати серйозні дефекти розвитку у випадку призначення під час III триместру вагітності. Як і у випадку з іншими препаратами, здатними пригнічувати синтез простагландинів, він може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки або зниження активності скорочень матки.

Як і інші препарати, що інгібують ЦОГ-2, Династат не рекомендований жінкам, які намагаються завагітніти.

Будь-які дані щодо застосування препарату Династат у вагітних жінок або під час пологів відсутні.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий. Династат не повинен застосовуватись протягом двох перших триместрів вагітності за винятком випадків безумовної необхідності застосування препарату (тобто потенційна користь для пацієнта перевищує потенційний ризик для плода).

Парекоксиб, вальдекоксиб (його активний метаболіт) та активні метаболіти вальдекоксибу виділяються в грудне молоко у самиць щурів. Невідомо, чи виділяються ці речовини в грудне молоко людини. Династат не повинен призначатися жінкам, які годують груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у пацієнтів віком до 18 років не встановлені. Тому препарат не застосовується у даній категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Клінічний досвід лікування препаратом Династат довше трьох днів обмежений.

Оскільки існує вірогідність збільшення побічних реакцій при застосуванні більш високих доз парекоксибу, інших інгібіторів ЦОГ-2 або НПЗЗ, необхідно повторно оцінити загальний стан пацієнта, що лікується парекоксибом і у випадку відсутності збільшення ефекту рекомендовано розглянути інші варіанти терапії. Тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних проявів. Точна величина зростання ризику після застосування одноразової дози не встановлена, також не визначено, яка саме тривалість терапії супроводжується зростанням ризику.

Пацієнти із значними факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) можуть лікуватися парекоксибом лише після ретельного обмірковування.

У випадку погіршення специфічних симптомів у цих пацієнтів необхідно вжити відповідних заходів або розглянути можливість відміни терапії парекоксибом. Династат не вивчався в інших процедурах кардіоваскулярної реваскуляризації окрім аорто-коронарного шунтування. Дослідження в інших галузях хірургії, окрім аортокоронарного шунтування включали пацієнтів лише із класом фізичного статусу I-II за ASA (American Society of Anesthesiology).

Через недостатню антиагрегантну ефективність інгібітори ЦОГ-2 не застосовують для заміни ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці серцево-судинних тромбоемболічних ускладнень. Не слід припиняти антиагрегантну терапію у таких випадках.

У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту, в деяких випадках – з летальним наслідком. Рекомендовано бути обережними під час лікування пацієнтів, які мають найвищий ризик розвитку гастроінтестинальних ускладнень, асоційованих із НПЗЗ; у літніх хворих, пацієнтів, які приймають інші НПЗЗ або ацетилсаліцилову кислоту, при наявності в анамнезі чи активних захворювань ШКТ, таких як виразки або кровотечі. Існує ризик подальшого підвищення ймовірності побічних явищ з боку ШКТ (виразка шлунка, кишечнику або інші ускладнення), якщо парекоксиб натрію призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (навіть у малих дозах).

Династат досліджувався при стоматологічних, ортопедичних, гінекологічних (переважно гістеректомія) оперативних втручаннях та при аортокоронарному шунтуванні. Є невеликий досвід застосування Династату при інших типах хірургічних втручань, наприклад, при операціях на ШКТ та сечовивідних шляхах.

Під час постмаркетингового спостереження отримано повідомлення, що у пацієнтів, які приймали парекоксиб, інколи виникали серйозні шкірні реакції, у тому числі мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит і синдром Стівенса-Джонсона (іноді з фатальними наслідками). Окрім того, під час постмаркетингового спостереження отримано повідомлення про фатальні випадки токсичного епідермального некролізу у пацієнтів, які отримували вальдекоксиб (активний метаболіт парекоксибу), а отже, це явище не може бути виключеним і щодо парекоксибу. Найвищий ризик розвитку таких реакцій спостерігається на початку курсу терапії; розвиток реакцій у більшості випадків спостерігається протягом 1 місяця лікування.

Під час терапії лікарю слід вжити відповідних заходів для своєчасного виявлення серйозних шкірних реакцій, наприклад, призначити пацієнту додаткові консультації. Пацієнтів необхідно попереджати про необхідність негайно повідомити свого лікаря у разі появи будь-яких змін стану шкіри.

Прийом парекоксибу слід припинити при першій появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Відомі випадки серйозних шкірних реакцій при застосуванні НПЗЗ,

включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, та інших лікарських засобів. Слід зазначити, що частота повідомлень про серйозні шкірні реакції є вищою для вальдекоксибу (активного метаболіту парекоксибу) порівняно з іншими селективними інгібіторами ЦОГ-2. Пацієнти з алергією на сульфонаміди в анамнезі можуть мати підвищений ризик шкірних реакцій. Відсутність в анамнезі пацієнтів алергії на сульфонаміди не виключає ризику серйозних шкірних реакцій.

У період постмаркетингового спостереження при застосуванні вальдекоксибу і парекоксибу були повідомлення про розвиток реакцій гіперчутливості у вигляді анафілактичних реакцій та ангіоневротичного набряку. Деякі з цих реакцій виникали у пацієнтів із реакціями алергічного типу на сульфонаміди в анамнезі. При перших проявах гіперчутливості прийом парекоксибу слід припинити.

Під час постмаркетингового спостереження отримано повідомлення про розвиток гострої ниркової недостатності у пацієнтів, які отримували парекоксиб. Оскільки пригнічення синтезу простагландинів може призводити до погіршення функції нирок та затримки рідини в організмі, слід з обережністю призначати Династат пацієнтам з порушеною функцією нирок, артеріальною гіпертензією, та пацієнтам із порушенням функцій серця, печінки або іншими станами, що супроводжуються затримкою рідини.

Слід з обережністю розпочинати терапію Династатом у зневоднених пацієнтів. У таких випадках рекомендується спочатку провести регідратацію, а потім розпочати терапію Династатом.

Династат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю).

Якщо під час лікування у пацієнта спостерігається погіршення функції будь-якої із систем органів, описаних вище, слід вжити відповідних заходів і припинити прийом парекоксибу натрію.

Династат може маскувати гарячку та інші ознаки запалення. В окремих випадках спостерігалось погіршення інфекцій м'яких тканин у зв'язку з прийомом НПЗЗ та під час неклінічних досліджень Династату. Слід уважно спостерігати за станом післяопераційної рани у хірургічних пацієнтів, які отримують Династат. Потрібна обережність при одночасному застосуванні Династату та варфарину або інших пероральних антикоагулянтів.

Застосування Династату, як і будь-якого препарату з відомою здатністю пригнічувати синтез циклооксигенази/простагландинів, не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти.

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

Вплив препарату Династат на керування автомобілем та на роботу з механізмами не досліджувався. Пацієнтам, які відчувають запаморочення або сонливість після застосування препарату Династат, слід утриматися від керування автомобілем або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

Одночасне застосування з опіоїдними анальгетиками: опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом, дозування якого описане у розділі «Спосіб застосування та дози». При клінічному оцінюванні парекоксиб вводили через встановлені проміжки часу, в той час як опіоїди – за потребою.

Оскільки ризик з боку серцево-судинної системи при застосуванні специфічних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) може зростати при збільшенні дози та тривалості прийому, ці препарати слід призначати у найменших ефективних добових дозах та на найкоротший термін лікування.

При комбінації розчину Династату з іншими лікарськими засобами може відбуватися випадання осаду, тому Династат не слід змішувати з жодними іншими препаратами під час відновлення або виконання ін'єкції. У тих пацієнтів, у яких одна й та ж сама система для внутрішньовенної інфузії використовується також для введення інших лікарських засобів, її слід ретельно промити до та після введення Династату для ін'єкцій розчином з відомою сумісністю.

Сумісність із розчинами для внутрішньовенних ін'єкцій.

Після відновлення прийнятним розчинником Династат можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або в систему для внутрішньовенної інфузії, що містить:

– розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %);

- розчин глюкози для інфузій 50 г/л (5 %);
- розчин натрію хлориду 4,5 мг/мл (0,45 %) та глюкози 50 г/л (5 %) для ін'єкцій;
- розчин Рінгера лактатний для ін'єкцій.

Введення розчиненого препарату в систему з 5 % розчином декстрази в розчині лактату Рінгера або з іншими внутрішньовенними розчинами, не зазначеними в цьому переліку, не рекомендовано, оскільки це може спричинити преципітацію з розчину.

Фармакодинамічна взаємодія

Терапія антикоагулянтами (варфарин або інші антикоагулянти), зокрема протягом кількох перших днів після початку прийому пацієнтами Династату, вимагає моніторингу через підвищення ризику кровотеч. Тому пацієнти, які приймають пероральні антикоагулянти, потребують ретельного контролю протромбінового часу, визначеного за методом міжнародного нормалізованого співвідношення, особливо в перші кілька днів після призначення або зміни дози парекоксибу.

Династат не впливає на здатність ацетилсаліцилової кислоти пригнічувати агрегацію тромбоцитів та на час кровотечі. Клінічні дослідження показали, що Династат можна призначати одночасно з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (≤ 325 мг). Як і при застосуванні інших НПЗЗ, у представлених дослідженнях виявлено підвищений ризик утворення шлунково-кишкових виразок або інших ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні парекоксибу та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, порівняно з ризиком, що спостерігається при монотерапії парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу натрію та гепарину не впливає на фармакодинаміку гепарину (активованій частковий тромбoplastиновий час) порівняно з прийомом тільки гепарину.

НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. Як це характерно для всіх НПЗЗ, ризик гострої ниркової недостатності може зростати при одночасному застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або діуретиків з парекоксибом натрію.

Вважається, що одночасне застосування НПЗЗ та циклоспоринів або такролімусу посилює нефротоксичну дію останніх. При одночасному застосуванні парекоксибу натрію з будь-якими іншими препаратами необхідний ретельний контроль функції нирок.

Династат може призначатись разом з опіоїдними анальгетиками. Клінічними дослідженнями встановлено, що денна потреба в опіоїдах при одночасному прийомі парекоксибу була істотно нижчою.

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

Парекоксиб швидко гідролізується до активного метаболіту вальдекоксибу. Дослідження у людей показали, що метаболізм вальдекоксибу відбувається переважно за участю ізоферментів CYP3A4 та 2C9.

Плазмова експозиція (площа під фармакокінетичною кривою AUC та максимальна концентрація C_{max}) вальдекоксибу підвищувалася (62 % та 19 % відповідно) при одночасному введенні з флуконазолом (переважно інгібітор CYP2C9), що вказує на необхідність зменшення дози парекоксибу натрію у пацієнтів, які отримують флуконазол.

Плазмова експозиція (AUC та C_{max}) вальдекоксибу підвищувалася (38 % та 24 % відповідно) при одночасному введенні кетоконазолу (інгібітор CYP3A4), проте потреба в корекції дозування у пацієнтів, які отримують кетоконазол, зазвичай відсутня.

Вплив індукції ферментів не вивчався. Метаболізм вальдекоксибу може прискорюватися при одночасному введенні з індукторами ферментів, якими є рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін або дексаметазон.

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

Лікування вальдекоксибом (40 мг двічі на добу протягом 7 діб) призводило до 3-разового збільшення плазмової концентрації декстрометорфану (субстрат CYP2D6). Таким чином, слід бути обережним при одночасному застосуванні Династату та лікарських засобів, що метаболізуються переважно за участю CYP2D6 і мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропafenон, метопролол).

Плазмова експозиція омепразолу (субстрат CYP 2C19) при введенні 40 мг один раз на добу підвищувалася на 46 % після введення вальдекоксибу по 40 мг двічі на добу протягом 7 діб, у той час як плазмова експозиція вальдекоксибу залишалась незмінною. Ці результати показують, що вальдекоксиб здатний пригнічувати CYP 2C19, хоч і не метаболізується за участю цього ізоферменту. Таким чином, слід з обережністю призначати Династат разом з іншими лікарськими засобами, що є субстратами CYP 2C19 (наприклад, фенітоїн, діазепам або іміпрамін).

При дослідженнях взаємодії у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які щотижня отримували метотрексат внутрішньом'язово, не виявлено клінічно значущого впливу перорального прийому вальдекоксибу (40 мг двічі на добу) на плазмову концентрацію метотрексату. Однак при одночасному введенні цих двох лікарських засобів необхідний адекватний моніторинг притаманної метотрексату токсичності. Одночасне застосування вальдекоксибу та літію спричиняло значне зниження сироваткового (25 %) та ниркового (30 %) кліренсу літію при підвищенні на 34 % сироваткової експозиції порівняно з введенням літію окремо. На початку терапії парекоксибом натрію або після зміни його дози у пацієнтів, які приймають літій, необхідний ретельний контроль сироваткової концентрації літію. Одночасне застосування вальдекоксибу з глібенкламідом (субстрат CYP3A4) не впливало на фармакокінетику (експозиція) або на фармакодинаміку (рівень глюкози та інсуліну у крові) глібенкламіду. *Ін'єкційні анестетики:* одночасне внутрішньовенне введення 40 мг парекоксибу натрію з пропофолом (субстратом CYP2C9) або мідазоламом (субстрат CYP3A4) не впливало на фармакокінетику (метаболізм та експозиція) або на фармакодинаміку (показники ЕЕГ, психомоторні тести та пробудження від седатії) пропофолу чи мідазоламу, що вводились внутрішньовенно. Окрім того, одночасне введення вальдекоксибу не мало клінічно значущого впливу на печінковий або інтестинальний метаболізм за участі CYP3A4 прийнятого перорально мідазоламу. Внутрішньовенне введення 40 мг парекоксибу натрію не мало суттєвого впливу на фармакокінетику введених внутрішньовенно фентанілу або альфентанілу (субстрати CYP3A4). *Інгаляційні анестетики:* офіційних досліджень взаємодії не проводилось. При хірургічних дослідженнях, під час яких парекоксиб натрію вводився перед оперативним втручанням, не знайдено доказів фармакодинамічної взаємодії у пацієнтів, які отримували парекоксиб натрію та інгаляції анестетиків закису азоту та ізофлурану.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Династат (парекоксиб натрію) є проформою вальдекоксибу. У рамках діапазону клінічних доз вальдекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Циклооксигеназа відповідає за синтез простагландинів. Розрізняють дві ізоформи: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 – ізоформа ферменту, що індукується прозапальним стимулом та вважається відповідальною, у першу чергу, за синтез простагландинів медіаторів болю, запалення та пропасниці. ЦОГ-2 також задіяна у процесах овуляції, імплантації та закриття артеріальної протоки, регуляції функції нирок та центральної нервової системи (індукція гарячки, сприйняття болю та когнітивна функція). Вона також може відігравати роль у загоєнні виразок. ЦОГ-2 виявлялася у тканинах навколо виразки шлунка у чоловіків, але її відношення до загоєння виразок не доведене.

Відмінність в антиагрегантній активності між деякими НПЗЗ, що пригнічують ЦОГ-1, та селективними інгібіторами ЦОГ-2 може мати клінічне значення для пацієнтів з ризиком тромбоемболічних ускладнень. Селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують формування системного (а отже, можливо, і ендотеліального) простагландину без впливу на тромбоксан тромбоцитів. Клінічне значення цих спостережень ще не встановлене.

Дослідженнями було встановлено ефективність Династату при лікуванні післяопераційного болю після стоматологічних, гінекологічних (гістеректомія), ортопедичних (ендопротезування колінного та кульшового суглобів) втручань та аорто-коронарного шунтування. Перший відчутний анальгетичний ефект з'являється через 7-13 хвилин, клінічно значуща анестезія настає через 23-39 хвилин, а максимальний ефект спостерігається протягом 2 годин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового разового введення 40 мг Династату. Вираженість анальгетичного ефекту дози 40 мг порівняна з відповідною дією 60 мг введеного внутрішньом'язово або 30 мг введеного внутрішньовенно кеторолаку. Тривалість анальгезії після разової дози залежить від дози та клінічного типу болю, і коливається від 6 і до більше, ніж 12 годин.

Здатність до зменшення потреби в опіоїдних анальгетиках.

Під час плацебо-контрольованого дослідження (n=1050) пацієнти після ортопедичних та загальнохірургічних операцій парентерально отримували Династат спочатку по 40 мг внутрішньовенно, а потім по 20 мг двічі на добу протягом щонайменше 72 годин як доповнення до стандартного лікування, що включало введення опіоїдів за потребою пацієнта. Зменшення застосування опіоїдів при лікуванні Династатом у другий і третій день становило 7,2 мг та 2,8 мг (37 % та 28 % відповідно). Таке зменшення

застосування опіоїдів супроводжувалося значно меншою кількістю скарг пацієнтів на пов'язані із застосуванням опіоїдів симптоми дистресу. Було продемонстровано додаткове зменшення болю порівняно з тим, що спостерігається при застосуванні тільки опіоїдів. Додаткові дослідження при інших видах хірургічних втручань дали подібні спостереження. Немає даних, які б показали зниження загальної частоти побічних явищ при застосуванні парекоксибу разом з опіоїдами, порівняно з плацебо.

Вплив на травний тракт.

При короткочасних дослідженнях (7 днів) частота виявлення при ендоскопії гастродуоденальних виразок та ерозій у здорових молодих та літніх (≥ 65 років) осіб, які отримували Династат (5-21 %), була вищою, ніж у групі плацебо (5-12 %), але статистично значимо нижчою, ніж при застосуванні НПЗЗ (66-90 %).

Дослідження з безпеки застосування препарату після коронарного шунтування

На додаток до звичайних повідомлень про побічні ефекти, попередньо встановлені категорії явищ, визначені незалежним експертним комітетом, вивчались в ході двох плацебо-контрольованих досліджень безпеки, в яких пацієнти отримували парекоксиб натрію щонайменше протягом 3 діб, після чого переводились на пероральний прийом вальдекоксибу загальною тривалістю 10-14 діб. Всі пацієнти протягом лікування отримували стандартне знеболення.

Пацієнти отримували низькі дози ацетилсалцилової кислоти до рандомізації та протягом всього періоду обох досліджень при операціях аортокоронарного шунтування.

У першому дослідженні операцій аортокоронарного шунтування оцінювались пацієнти, які отримували по 40 мг парекоксибу натрію внутрішньовенно двічі на добу протягом принаймні 3 діб з наступним переведенням на вальдекоксиб по 40 мг двічі на добу (група парекоксибу натрію/вальдекоксибу) ($n=311$) або плацебо/плацебо ($n=151$) протягом 14 діб; дослідження було подвійним сліпим і плацебо-контрольованим. Оцінювались дев'ять наперед визначених категорій побічних явищ (серцево-судинні тромбоемболічні ускладнення, перикардит, поява або загострення застійної серцевої недостатності, ниркова недостатність/порушення функції нирок, ускладнення виразки верхніх відділів ШКТ, масивні не шлунково-кишкові кровотечі, інфекції, неінфекційні легеневі ускладнення та смерть). Частота серцево-судинних/тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарду, ішемія, цереброваскулярні розлади, тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії) в групі парекоксибу/вальдекоксибу була статистично значимо вищою ($p<0,05$) порівняно з групою плацебо/плацебо як протягом періоду внутрішньовенного введення препарату (2,2 % та 0,0 % відповідно), так і протягом всього періоду дослідження (4,8 % та 1,3 % відповідно). Ускладнення з боку післяопераційних ран (переважно ран груднини) при лікуванні парекоксибом/вальдекоксибом спостерігались частіше.

У другому дослідженні операцій аортокоронарного шунтування оцінювались чотири наперед визначені категорії побічних явищ (серцево-судинні/тромбоемболічні ускладнення, порушення функції нирок/ниркова недостатність, виразки верхніх відділів ШКТ/кровотечі, ускладнення післяопераційних ран). Пацієнтів рандомізували протягом 24 годин після аорто-коронарного шунтування наступним чином: початкова доза парекоксибу 40 мг внутрішньовенно з наступним внутрішньовенним введенням 20 мг кожні 12 годин протягом 3 діб та наступним переведенням на пероральний прийом вальдекоксибу (20 мг кожні 12 годин) протягом решти періоду лікування 10 днів ($n=544$); плацебо внутрішньовенно з наступним пероральним прийомом вальдекоксибу ($n=544$); плацебо внутрішньовенно з наступним пероральним прийомом плацебо ($n=548$). Значно вищу ($p=0,033$) частоту побічних явищ категорії «серцево-судинні/тромбоемболічні ускладнення» було зафіксовано в групі, що отримувала лікування парекоксибом/вальдекоксибом (2,0 %) порівняно з групою плацебо/плацебо (0,5 %). Лікування за схемою «плацебо/вальдекоксиб» також супроводжувалося вищою частотою серцево-судинних/тромбоемболічних ускладнень порівняно з терапією плацебо, але ця різниця не була статистично значущою. У трьох з шести випадків серцево-судинні тромбоемболічні ускладнення в групі плацебо/вальдекоксиб розвинулись протягом періоду лікування плацебо; ці пацієнти не отримували вальдекоксиб. Наперед визначеними побічними явищами, які траплялись з найвищою частотою в усіх трьох групах, були явища категорії «ускладнення з боку післяопераційної рани», включаючи глибокі хірургічні інфекційні ураження та проблеми із загоєнням рани груднини.

Між групами, які отримували активні лікарські засоби та плацебо, не було статистично значущої різниці стосовно жодної з решти наперед визначених категорій побічних явищ (порушення функції нирок/ниркова недостатність, ускладнення у вигляді виразок верхніх відділів ШКТ або ускладнення з боку післяопераційної рани).

Дослідження, щодо хірургічних втручань загального профілю.

Під час масштабного (N=1050) дослідження пацієнти після обширних ортопедичних/загальнохірургічних втручань отримували початкову дозу парекоксибу 40 мг внутрішньовенно, потім по 20 мг внутрішньовенно кожні 12 годин протягом щонайменше 3 діб з наступним переведенням на пероральний прийом вальдекоксибу (20 мг кожні 12 годин) (n=525) протягом решти 10 днів періоду лікування, або плацебо внутрішньовенно і потім плацебо перорально (n=525). Істотних відмінностей між групами парекоксибу натрію/вальдекоксибу та плацебо стосовно загального профілю безпеки, включаючи чотири наперед визначені категорії побічних явищ, згаданих у наведеному вище описанні другого дослідження при операціях аортокоронарного шунтування, не спостерігалось.

Вплив на тромбоцити.

При дослідженні малих багаторазових доз за участю здорових молодих та літніх осіб не помічено впливу Династату в дозах 20 мг або 40 мг на добу на агрегацію тромбоцитів або кровоточивість порівняно з плацебо. У молодих пацієнтів введення Династату в дозі 40 мг двічі на добу не впливало на спричинене ацетилсаліциловою кислотою пригнічення функції тромбоцитів.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення парекоксиб швидко конвертується шляхом ферментного гідролізу у печінці у вальдекоксиб, що є фармакологічно активною речовиною.

Абсорбція

Експозиція вальдекоксибу після введення разових доз Династату, як виміряно за допомогою площі під кривою «плазмова концентрація – час» (AUC) та піку концентрації (C_{max}), є приблизно лінійною в діапазоні клінічних доз AUC та C_{max} після введення двічі на добу зберігають лінійність для доз до 50 мг внутрішньовенно та 20 мг внутрішньом'язово. Рівноважні плазмові концентрації вальдекоксибу досягаються протягом 4 діб при введенні препарату двічі на добу.

Після внутрішньовенного та внутрішньом'язового одноразового введення 20 мг парекоксибу натрію C_{max} вальдекоксибу досягається протягом приблизно 30 хвилин та 1 години відповідно. Експозиція вальдекоксибу була однаковою за AUC та C_{max} після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Експозиція парекоксибу за AUC була однаковою після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Середнє значення C_{max} парекоксибу після внутрішньом'язового введення було нижчим, ніж після внутрішньовенного болюсного введення, за рахунок повільнішої екстравакулярної абсорбції при внутрішньом'язовому введенні. Таке зниження не було клінічно значущим, оскільки C_{max} вальдекоксибу після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення парекоксибу натрію були порівняними.

Розподіл

Об'єм розподілу вальдекоксибу після внутрішньовенного введення становить приблизно 55 літрів. Зв'язування з білками плазми досягає близько 98 % в діапазоні концентрації, досягнутої при застосуванні найвищих рекомендованих доз 80 мг/добу. Вальдекоксиб (але не парекоксиб) інтенсивно проникає в еритроцити.

Метаболізм

In vivo парекоксиб швидко і майже повністю конвертується у вальдекоксиб та пропіонову кислоту з плазмовим періодом напівжиття близько 22 хвилин. Виведення вальдекоксибу з організму відбувається шляхом активного печінкового метаболізму, в якому задіяні численні метаболічні шляхи, включаючи ізоферменти цитохромів P 450 (CYP) 3A4 та CYP2C9 та глюкуронідацію (близько 20 %) сульфонамідної частки. Було визначено, що гідроксильований метаболіт вальдекоксибу (за участю метаболічного шляху CYP) у людській плазмі є активним в якості інгібітора ЦОГ-2. Ним представлено близько 10 % концентрації вальдекоксибу; вважається, що через низьку концентрацію цей метаболіт не має значної клінічної дії після введення терапевтичних доз парекоксибу натрію.

Виведення

Вальдекоксиб виводиться шляхом метаболізму у печінці, при цьому менше 5 % незміненого вальдекоксибу виявлено у сечі. Незмінений парекоксиб зовсім не визначається у сечі, і тільки в залишкових кількостях – у калі. Близько 70 % дози виводиться з сечею у вигляді неактивних метаболітів. Плазмовий кліренс (CL_p) вальдекоксибу становить близько 6 л/год. Після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення парекоксибу натрію період напіввиведення ($t_{1/2}$) вальдекоксибу становить близько 8 годин.

Пацієнти літнього віку: у ході фармакокінетичних та терапевтичних досліджень Династат призначався 335 пацієнтам літнього віку (віком 65-96 років). У здорових добровольців літнього віку уявний загальний кліренс вальдекоксибу був знижений, призводячи до підвищення приблизно на 40 % плазмової експозиції порівняно зі здоровими молодими особами. При корекції відповідно до маси тіла рівноважна плазматична експозиція вальдекоксибу була на 16 % вищою у літніх жінок порівняно з літніми чоловіками.

Порушення функції нирок: у пацієнтів з різними ступенями ниркової недостатності після внутрішньовенного введення 20 мг Династату парекоксиб швидко виводився з плазми. Оскільки виведення нирками вальдекоксибу не є важливим для його фармакокінетики, змін його кліренсу не виявлено навіть у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Порушення функції печінки: помірні порушення функції печінки не призводять до зниження швидкості або величини перетворення парекоксибу у вальдекоксиб. У пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) лікування слід розпочинати з половини звичайної рекомендованої дози Династату, а максимальну дозу знизити до 40 мг, оскільки експозиція вальдекоксибу у таких пацієнтів є більш ніж подвоєною (130 %). Пацієнти з важкими порушеннями функції печінки не брали участі у дослідженнях, а тому застосування Династату таким пацієнтам не рекомендується.

Доклінічні дані з безпеки

Позаклінічні дані, отримані за допомогою звичайного дослідження фармакологічної безпеки або токсичності повторних доз при дворазовому збільшенні максимальної експозиції парекоксибу, не виявили особливої небезпеки для людей. Однак при дослідженні токсичності повторних доз на тваринах системна експозиція вальдекоксибу (активного метаболіту парекоксибу) становила близько 80 % системної експозиції у здорових людей літнього віку при максимальній рекомендованій терапевтичній дозі 80 мг на добу. Вищі дози супроводжувалися посиленням шкірних інфекцій та відтермінованим їх загоєнням, ймовірно, за рахунок пригнічення ЦОГ-2.

У ході досліджень репродуктивної токсичності на тваринах спостерігалися випадки постімплантаційних втрат, резорбції та затримки приросту маси тіла плода при застосуванні доз, що не викликали токсичності у матерів. Дослідження на тваринах не виявили впливу парекоксибу на жіночу та чоловічу фертильність. Вплив парекоксибу на пізніх строках вагітності або в пре- та постнатальному періодах не оцінювався. При внутрішньовенному введенні разової дози парекоксибу натрію лактуючим щурам виявлено концентрації парекоксибу, вальдекоксибу та активного метаболіту вальдекоксибу у молоці, близькі до концентрації у материнській плазмі.

Канцерогенний потенціал парекоксибу натрію не оцінювався.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла тверда речовина у прозорому скляному флаконі

Несумісність.

При розчиненні чи введенні Династат не слід змішувати з іншими препаратами у зв'язку з можливістю преципітації. Після розведення у відповідному розчиннику Династат може бути введений у систему для внутрішньовенної інфузії лише з 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчином глюкози для ін'єкцій, розчином лактату Рінгера або 5 % розчином глюкози і 0,45 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Введення розчиненого препарату в систему з 5 % розчином декстрази в розчині лактату Рінгера або з іншими внутрішньовенними розчинами, не зазначеними у цьому переліку, не рекомендовано, оскільки це може спричинити преципітацію з розчину.

Династат не слід вводити в систему для внутрішньовенного введення, призначену для введення якихось інших лікарських засобів. Перед і після ін'єкції препарату Династат систему для внутрішньовенного введення слід ретельно промити розчином, сумісним з препаратом.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі 15- +25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Тільки для разового застосування. Після розчинення препарат необхідно застосувати негайно.

Упаковка.

По 40 мг у флаконі. По 2,0 мл розчинника в ампулі. По 10 флаконів у картонній коробці 1 або 5 флаконів з препаратом та 1 або 5 ампул з розчинником у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Фармасютікалз ЛЛС, США.

НПІЛ Фармасютікалз Лімітед, Великобританія.

Фармація і Апджон Компані, США.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія Н.В., Бельгія.

Виробник для розчинника Актавіс Італія С.п.А., Італія.

Місцезнаходження .

Carretera 140 Km 64.4, Barceloneta, Puerto Rico 00617 – 1247, USA.

Whalton Road, Morpeth, Northumberland NE61 3YA, United Kingdom.

7000 Portage Road, Kalamazoo MI 49001, USA.

Rijksweg12, 2870 Puurs, Belgium.

Viale Pasteur, 10, 20014, Nerviano (Milan), Italy.