МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ДИНАСТАТ®

Регистрационный номер: П N015824/01

Торговое название: Династат®

Международное непатентованное название: парекоксиб

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит: *активное вещество:* парекоксиб (в виде парекоксиба натрия) 40,00 мг (42,36 мг), *вспомогательные вещества*: натрия гидрофосфат 2,68 мг, фосфорная кислота до pH 8,0 - 8,2, натрия гидроксид до pH 8,0 – 8,2.

1 ампула с растворителем содержит: натрия хлорид 18,0 мг, вода для инъекций до 2 мл.

После растворения в 2 мл растворителя конечная концентрация парекоксиба составляет 20 мг/мл.

Описание:

Лиофилизат: рыхлая пористая масса или таблетка белого или почти белого цвета.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AH04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

После введения препарата Династат® его действующее вещество парекоксиб быстро гидролизуется с образованием вальдекоксиба. Механизм действия вальдекоксиба связан с ингибированием синтеза простагландинов с участием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

92155

Вальдекоксиб действует как избирательный ингибитор ЦОГ-2 в отношении простагландинов как периферического, так и центрального действия; при этом в терапевтических концентрациях он не ингибирует ЦОГ-1, и практически не оказывает влияния на зависящие от ЦОГ-1 физиологические процессы в тканях, особенно в слизистой оболочке желудка и кишечника. Вальдекоксиб не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. Вальдекоксиб (40 мг дважды в сутки) не оказывает клинически значимого влияния на сниженную под действием ацетилсалициловой кислоты функцию тромбоцитов и не изменяет фармакодинамических эффектов гепарина на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбоциты. Благодаря избирательному действию на ЦОГ-2 и отсутствию влияния на ЦОГ-1 частота образования эндоскопически подтвержденных язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки при применении препарата Династат® ниже, чем на фоне неселективных НПВП.

Ощутимый обезболивающий эффект появляется через 7-13 минут, клинически значимый – через 23-39 минут и максимальный - в течение 2 часов после однократного введения парекоксиба в дозе 40 мг внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м). Парекоксиб в дозе 40 мг вызывает примерно такой же по выраженности обезболивающий эффект, как и кеторолак в дозе 60 мг в/м или кеторолак в дозе 30 мг в/в. Длительность анальгетического действия после введения одной дозы зависит от дозы препарата и характера боли и составляет от 6 до 12 часов и более.

Применение с целью уменьшения потребления опиоидных анальгетиков

В рекомендованных дозах парекоксиб значительно уменьшает потребление опиоидных анальгетиков, а также уменьшает количество нежелательных реакций, связанных с приемом опиоидных анальгетиков (утомляемость, сонливость, спутанность сознания, трудности с концентрацией, головокружение, тошнота, запор, затруднение мочеиспускания, зуд, рвота), при сохранении хорошего анальгезирующего эффекта.

Фармакокинетика

После в/в или в/м введения парекоксиб в результате ферментного гидролиза в печени быстро метаболизируется до вальдекоксиба, являющегося фармакологически активным компонентом.

Всасывание

После в/в введения препарата Династат® в диапазоне доз 20, 50 и 80 мг в сутки изменения таких фармакокинетических показателей вальдекоксиба как площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) носят линейный характер.

92155

Равновесные концентрации вальдекоксиба в плазме при введении 2 раза в сутки достигаются в течение 4 суток.

После однократного в/в или в/м введения парекоксиба натрия в дозе 20 мг C_{max} вальдекоксиба достигается приблизительно через 30 мин и 1 ч, соответственно. Значения AUC и C_{max} вальдекоксиба сходны после в/в и в/м введения.

Распределение

Объем распределения вальдекоксиба после в/в введения составляет приблизительно 55 л. Связь с белками плазмы составляет примерно 98 % при концентрациях, которые достигаются при применении максимальной рекомендованной дозы (80 мг/сутки). Вальдекоксиб, но не парекоксиб, преимущественно накапливается в эритроцитах.

Метаболизм

Парекоксиб быстро и почти полностью превращается в вальдекоксиб и пропионовую кислоту при этом период полувыведения ($T_{1/2}$) вальдекоксиба из плазмы составляет примерно 22 мин. Выведение вальдекоксиба происходит путем интенсивного метаболизма в печени по многим путям, включая метаболизм с участием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 и CYP2C9, а также путем CYP-независимого глюкуронидирования (примерно 20 %) сульфонамидной составляющей. В плазме обнаруживается гидроксилированный метаболит вальдекоксиба, который проявляет активность в качестве ингибитора ЦОГ-2. На его долю приходится приблизительно 10 % концентрации вальдекоксиба; в связи с тем, что концентрация этого метаболита низка, можно считать, что он не оказывает значимого клинического влияния после введения терапевтических доз парекоксиба натрия.

Выведение

Вальдекоксиб выводится путем метаболического превращения в печени, и лишь менее 5 % вальдекоксиба в неизмененном виде выводится через почки. Парекоксиб в неизмененном виде не обнаруживается в моче, а в кале он обнаруживается лишь в следовых количествах. Примерно 70 % дозы выделяется через почки в форме неактивных метаболитов. Плазматический клиренс (CL_p) для вальдекоксиба составляет около 6 л/час. После в/в или в/м введения парекоксиба натрия $T_{1/2}$ вальдекоксиба составляет около 8 часов.

Пациенты пожилого возраста

Отмечено, что у пациентов пожилого возраста клиренс вальдекоксиба снижен, поэтому концентрация вальдекоксиба в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых. Равновесная концентрация вальдекоксиба в плазме крови, на 16 % выше у женщин пожилого возраста, чем у мужчин пожилого возраста.

92155

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести при введении 20 мг препарата Династат® в/в парекоксиб быстро выводится из плазмы крови. Поскольку для вальдекоксиба почки не играют существенной роли в выведении и, следовательно, состояние их функции не оказывает значимого влияния на фармакокинетику парекоксиба, не выявляется изменения клиренса вальдекоксиба даже у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Препарат не выводится при гемодиализе.

Пациенты с нарушениями функции печени

При поражениях печени средней степени тяжести не отмечается снижения скорости и степени превращения парекоксиба в вальдекоксиб. Поскольку у таких пациентов воздействие вальдекоксиба усиливается более чем в 2 раза (на 130 %) необходимо снижение дозировки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени парекоксиб не исследовался, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Показания к применению

Купирование острой боли.

Краткосрочное обезболивание для уменьшения послеоперационной боли; для уменьшения потребности в опиоидных анальгетиках.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному ингредиенту, а также к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

Пациенты с аллергическими проявлениями на сульфонамиды (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, злокачественная мультиформная экссудативная эритема).

Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие селективные ингибиторы ЦОГ-2 (в том числе в анамнезе).

Состояние после операции аортокоронарного шунтирования.

Период лактации.

Тяжелая печеночная недостаточность.

92155

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Прогрессирующие заболевания почек.

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т.ч. острая пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение).

Воспалительные заболевания кишечника.

Хроническая сердечная недостаточность (класс II – IV по классификации NYHA).

Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии.

Подтвержденная гиперкалиемия.

Беременность.

Недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения.

Заболевания свертывающей системы крови.

Возраст до 18 лет (опыта применения препарата Династат® у данной категории пациентов нет).

С осторожностью

Задержка жидкости в организме (в том числе состояния, возникающие или ухудшающиеся из-за нее, включая хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию, включая пациентов, принимающих диуретики или при риске гиповолемии), дегидратация, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, операции на органах ЖКТ, урологические операции, печеночная недостаточность средней степени тяжести, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин), дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, цереброваскулярные заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Беременность и период грудного вскармливания

Опыта применения препарата Династат® у беременных женщин нет.

92155

Угнетение синтеза простагландинов может отрицательно влиять на течение беременности. Возможно повышение риска спонтанных абортов после применения ингибиторов синтеза простагландинов в ранний период беременности.

Применение препарата Династат®, противопоказано во время беременности, поскольку из-за ингибирования синтеза простагландинов, он может вызывать снижение сократительной активности матки, а также преждевременное закрытие Боталлова протока.

Парекоксиб выделяется в грудное молоко в небольших количествах, поэтому, принимая во внимание потенциальный риск развития побочных эффектов от парекоксиба у вскармливаемого ребенка и учитывая важность препарата для матери, стоит оценить продолжать ли грудное вскармливание или начинать терапию препаратом Династат®, прервав вскармливание на время лечения.

Не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВП, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВП, включая парекоксиб.

Способ применения и дозы

Династат® может назначаться внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м) как однократно, так и в виде регулярных повторных инъекций или по мере необходимости. После начала терапии доза должна корректироваться в зависимости от реакции пациента. Опыт применения препарата свыше 3 дней ограничен. Парекоксиб показан только при необходимости парентерального введения препарата и невозможности достичь сходного эффекта с помощью препаратов для приема внутрь. При наличии клинических показаний рекомендуется как можно быстрее переводить пациентов на прием препаратов внутрь.

Поскольку с увеличением дозы и продолжительности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 риск их побочного действия на сердечно-сосудистую систему возрастает, их применяют как можно более коротким курсом в минимальной эффективной дозе. Однако действие этих препаратов на сердечно-сосудистую систему при использовании их коротким курсом в послеоперационном периоде пока не изучено.

Острая боль: рекомендованная разовая или начальная доза составляет 40 мг в/в или в/м, затем, при необходимости, можно продолжать введение каждые 6-12 часов по 20-40 мг; при

92155

этом суточная доза не должна превышать 80 мг. В/в болюсная инъекция может производиться непосредственно в вену или же в трубку установленной заранее системы для в/в инфузий. В/м введение следует производить медленно и глубоко в мышцу.

Для предотвращения или уменьшения послеоперационных болей: рекомендованная доза составляет 40 мг в/в (предпочтительнее) или в/м, которую вводят за 45 – 30 минут до хирургического вмешательства. Для поддержания анальгезии может потребоваться повторное послеоперационное введение препарата.

Для уменьшения потребности в опиоидных анальгетиках: Династат® можно применять в сочетании с опиоидными анальгетиками по схеме, описанной для лечения острой боли. В этом случае суточная потребность в опиоидах снижается на 20-40%. Оптимальный эффект достигается, когда Династат® применяют перед введением опиоидов.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы, как правило, не требуется. Однако у пожилых пациентов с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с введения 1/2 рекомендованной дозы; при этом максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Пациенты с нарушениями функции печени: пациентам с незначительно выраженным нарушением функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы обычно не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) препарат следует применять с осторожностью, введение необходимо начинать с 1/2 рекомендованной дозы, а максимальную суточную дозу следует снизить до 40 мг. Опыт применения препарата Династат® у пациентов с тяжелыми поражениями печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствует, потому назначение препарата таким пациентам не рекомендуется.

Пациенты с нарушениями функции почек: у пациентов с состояниями, предрасполагающими к задержке жидкости в организме, парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе и тщательно мониторировать функцию почек. На основании фармакокинетики коррекция дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется (клиренс креатинина 30–80 мл/мин).

Совместное применение с флуконазолом: при совместном применении парекоксиба с флуконазолом, парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе.

Подготовка препарата к введению

Парекоксиб натрия – лиофилизат, не содержащий консервантов. Для восстановления раствора используется 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Также могут использоваться следующие растворители: 0,9 % стерильный раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций, 5 % раствор декстрозы (глюкозы) с 0,45 % натрия хлоридом для инъекций (раствор, приготовленный с использованием указанных растворителей, является изотоническим).

Использование раствора Лактат Рингера для инъекций или 5 % декстрозы (глюкозы) с раствором Лактата Рингера для инъекций для восстановления препарата Династат® не рекомендуется, так как это приводит к выпадению осадка.

Применение в качестве растворителя стерильной воды для инъекций также не рекомендуется, поскольку полученный в результате раствор не будет изотоническим.

Восстановленный раствор следует осмотреть на наличие дополнительных включений или изменения окраски, помутнения.

Приготовленный раствор нельзя охлаждать или замораживать.

После восстановления Династат® можно вводить в трубки системы для в/в инфузий, содержащие следующие растворители: раствор натрия хлорида для инъекций (0,9 %), раствор декстрозы (глюкозы) для инъекций (5 %), раствор Лактат Рингера для инъекций, 5 % раствор декстрозы (глюкозы) с 0,45 % натрия хлоридом.

Введение раствора препарата Династат® в системы для в/в инфузий, содержащие раствор 5 % декстрозы (глюкозы) в Лактате Рингера или другие, не перечисленные здесь препараты, не рекомендуется, поскольку это может вызвать выпадение осадка.

Династат® не следует смешивать с другими препаратами.

Трубки системы для внутривенных инфузий после введения препарата несовместимого с парекоксибом перед применением препарата Династат® следует промыть раствором, с которым он совместим.

Побочное действие

Список нежелательных реакций представлен в виде таблицы.

Очень часто (≥ 1/10)	*Часто (≥ 1/100, < 1/10)*	*Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)*	*Редко (≥ 1/10 000, < 1/1000)*	*Частота неизвестна*
Инфекционные и паразитарные заболевания				
	Альвеолярный остит	Фарингит		
Нарушения со стороны иммунной системы				
			Анафилактоидные реакции	

92155

Очень часто (≥ 1/10)	*Часто (≥ 1/100, < 1/10)*	*Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)*	*Редко (≥ 1/10 000, < 1/1000)*	*Частота неизвестна*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
	Гипокалиемия		Гипергликемия, анорексия	
Нарушения психики				
	Бессонница		Возбуждение	
Нарушения со стороны нервной системы				
	Головокружение		Цереброваскулярные нарушения	
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата				
			Оталгия	
Нарушения со стороны сердца				
		Брадикардия	Инфаркт миокарда	
Нарушения со стороны сосудов				
	Снижение артериального давления	Повышение артериального давления	Ухудшение течения артериальной гипертензии, постуральная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
			Тромбоэмболия легочной артерии	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Тошнота	Абдоминальная боль, рвота, запор, диспепсия	Сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм	Эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, панкреатит, отек околоротовой области, снижение перистальтики кишечника	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Кожный зуд, усиление потоотделения	Сыпь	Экхимоз, крапивница	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				
		Боль в позвоночнике	Артралгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Олигурия		Острая почечная недостаточность	
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
	Периферические отеки		Астения, боль в месте введения, реакция в месте введения	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований				

Очень часто (≥ 1/10)	*Часто (≥ 1/100, < 1/10)*	*Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)*	*Редко (≥ 1/10 000, < 1/1000)*	*Частота неизвестна*
			Повышенное содержание азота мочевины в крови, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение концентрации креатинина, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций				
			Кожные послеоперационные осложнения, патологическое серозное отделяемое из дренажа, установленного после операции, сопровождающейся рассечением грудины	

Побочные эффекты, выявленные в постмаркетинговых наблюдениях:

Со стороны почек и мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: синдром Стивенса-Джонсона, злокачественная мультиформная экссудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны иммунной системы: аллергическая реакция, анафилаксия, отек Квинке.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: циркуляторный коллапс, значительное снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Передозировка

Клинический опыт передозировки ограничен. Без клинически значимых побочных эффектов применялись однократные дозы до 200 мг парекоксиба в/в. Применение парекоксиба в дозе 50 мг в/в 2 раза в день (100 мг/день) в течение 7 дней также не сопровождалось токсичностью.

92155

В случае подозрения на передозировку препаратом Династат® показано симптоматическое лечение. Диализ не будет эффективен для выведения препарата, поскольку парекоксиб характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились как для парекоксиба, так и для активного метаболита (вальдекоксиба).

Парекоксиб активно метаболизируется в печени. В этот процесс вовлечены изоферменты цитохрома Р450 – CYP3A4 и CYP2C9. Также он проходит метаболизм, осуществляющийся независимо от изоферментов цитохрома Р450 (например, глюкуронидация). Одновременное применение парекоксиба с ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 может приводить к повышению AUC парекоксиба.

Фармакодинамические взаимодействия

Варфарин и другие антикоагулянты: одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) с пероральными антикоагулянтами (варфарином, апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном) может повышать риск кровотечения. Следует контролировать антикоагулянтную активность, особенно в первые несколько дней после начала терапии препаратом Династат®, у пациентов, получающих варфарин или другие антикоагулянты, так как у таких пациентов повышен риск осложнений, связанных с кровотечениями. Таким образом, у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, следует проводить тщательный мониторинг протромбинового времени (по МНО), особенно в первые несколько дней после начала терапии парекоксибом или изменения дозы парекоксиба (см. раздел «Особые указания»).

Династат® не оказывал эффекта на опосредованное ацетилсалициловой кислотой ингибирование агрегации тромбоцитов или время кровотечения. Клинические исследования указывают на то, что Династат® можно применять с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (≤ 325 мг). В проведенных исследованиях, как и в случае других НПВС, было показано повышение риска развития желудочно-кишечных язв или других желудочно-кишечных осложнений при одновременном применении парекоксиба с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты по сравнению с приемом парекоксиба в виде монотерапии (см. раздел «Фармакодинамика»).

Одновременное применение парекоксиба и гепарина не влияет на фармакодинамику гепарина (активированное частичное тромбопластиновое время) по сравнению с монотерапией гепарином.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (*АПФ): ингибирование простагландинов НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, может снизить эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов ангиотензина II, бета-блокаторов и диуретиков. Это взаимодействие следует учитывать, если пациенты принимают парекоксиб одновременно с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторами и диуретиками.

У пожилых лиц, пациентов с гиповолемией (включая лиц, получающих диуретики) или пациентов с нарушением функции почек одновременное применение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II может привести к ухудшению функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти эффекты обычно обратимы.

Поэтому при одновременном приеме этих препаратов следует соблюдать осторожность. У пациентов не должно быть обезвоживания; кроме того, следует проводить клинический мониторинг функции почек в начале одновременного применения препаратов и периодически в дальнейшем.

Циклоспорин или такролимус: предполагается, что одновременное применение НПВС и циклоспорина или такролимуса усиливает нефротоксическое действие циклоспорина и такролимуса в связи с влиянием НПВС на почечные простагландины. При одновременном применении парекоксиба с любым из этих лекарственных препаратов следует проводить мониторинг функции почек.

Опиоидные анальгетики: Династат® можно применять одновременно с опиоидными анальгетиками. В клинических исследованиях суточная потребность в опиоидах, применяемых по мере необходимости, значительно снижается при одновременном применении парекоксиба.

Фармакокинетические взаимодействия.

Парекоксиб быстро гидролизуется до активного метаболита вальдекоксиба. Исследования показали, что в организме человека метаболизм вальдекоксиба преимущественно опосредуется изоферментами CYP3A4 и CYP2C9.

*Флуконазол, кетоконазол: у*ровень воздействия вальдекоксиба в плазме (AUC и C_{max}) возрастал (62 % и 19 % соответственно) при одновременном применении с флуконазолом

92155

(преимущественно ингибитор CYP2C9), свидетельствуя о том, что дозу парекоксиба у пациентов, получающих терапию флуконазолом, следует снизить.

Уровень воздействия вальдекоксиба в плазме (AUC и C_{max}) возрастал (38 % и 24 % соответственно) при одновременном применении с кетоконазолом (ингибитор CYP3A4), однако коррекция дозы у пациентов, получающих кетоконазол, как правило, не требуется.

Индукторы ферментов: эффект индукции ферментов не изучался. Метаболизм вальдекоксиба может усиливаться при одновременном применении с индукторами ферментов, такими как рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон.

Влияние парекоксиба (или его активного метаболита вальдекоксиба) на фармакокинетику других лекарственных средств

Терапия вальдекоксибом (40 мг два раза в сутки в течение 7 дней) вызывала 3-кратное увеличение концентрации декстрометорфана в плазме (субстрат CYP2D6). Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Династат® и лекарственных средств, которые преимущественно метаболизируются ферментом CYP2D6 и имеют узкий терапевтический диапазон (например, флекаинид, пропафенон, метопролол).

Уровень воздействия *омепразола* (субстрат CYP2C19) в плазме при применении в дозе 40 мг 1 р./сут. увеличивался на 46 % после применения вальдекоксиба в дозе 40 мг 2 р./сут. в течение 7 дней, в то время как уровень воздействия вальдекоксиба в плазме не изменялся. Эти результаты показывают, что хотя вальдекоксиб не метаболизируется CYP2C19, он может быть ингибитором этого изофермента. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении препарата Династат® с лекарственными средствами, которые являются субстратами CYP2C19 (например, фенитоин, диазепам или имипрамин).

В двух исследованиях фармакокинетического взаимодействия у пациентов с ревматоидным артритом, получавших стабильную еженедельную дозу *метотрексата* (5–20 мг/неделю, в виде однократной пероральной или внутримышечной дозы), перорально принимаемый вальдекоксиб (10 мг 2 р/сут или 40 мг 2 р/сут) оказывал незначительный эффект или вообще не влиял на равновесные концентрации метотрексата в плазме. Однако следует с осторожностью применять метотрексат одновременно с НПВС, так как применение НПВС может привести к повышению уровня метотрексата в плазме. Следует рассмотреть вопрос о надлежащем мониторинге связанной с метотрексатом токсичности при одновременном применении парекоксиба и метотрексата.

Одновременное применение вальдекоксиба и препарата *лития* вызывало значимое снижение сывороточного клиренса (25 %) и почечного клиренса (30 %) лития, при этом уровень воздействия в сыворотке был на 34 % выше по сравнению с монотерапией препаратом лития. Концентрацию препарата лития в сыворотке крови следует тщательно контролировать при начале или изменении терапии парекоксибом у пациентов, получающих препарат лития.

Одновременное применение вальдекоксиба с *глибенкламидом* (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (уровень воздействия) или фармакодинамику (уровни глюкозы и инсулина в крови) глибенкламида.

Инъекционные анестетики: одновременное применение парекоксиба 40 мг с пропофолом (субстрат CYP2C9) или мидазоламом (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (метаболизм и уровень воздействия) или фармакодинамику (влияние на ЭЭГ, психомоторные тесты и пробуждение после седации) вводимых в/в пропофола или мидазолама. Кроме того, одновременное применение вальдекоксиба не оказывало клинически значимого эффекта на CYP 3A4-опосредованный метаболизм пероральной формы мидазолама в печени или кишечнике. В/в введение парекоксиба в дозе 40 мг не оказывало существенного влияния на фармакокинетику в/в вводимых фентанила или альфентанила (субстратов CYP3A4).

Ингаляционные анестетики: официальных исследований взаимодействия не проводилось. В исследованиях с проведением хирургических операций, при которых парекоксиб вводили в предоперационном периоде, каких-либо признаков фармакодинамического взаимодействия у пациентов, получавших парекоксиб и ингаляционные анестетики (закись азота и изофлуран) не наблюдалось.

Особые указания

Другие способы введения препарата Династат®, кроме внутривенного и внутримышечного (например, внутриартикулярное, интратекальное) не изучались и не рекомендованы для данного препарата.

Применение препарата Династат® изучали при проведении хирургических вмешательств в стоматологии, ортопедии, гинекологии (преимущественно гистерэктомия), а также при аортокоронарном шунтировании. Имеется недостаточно опыта применения при других видах хирургических вмешательств с целью обезболивания, например операции на желудочно-кишечном тракте или урологические операции. Применение препарата Династат® не изучалось при сердечно-сосудистой реваскуляризации, кроме АКШ (аортокоронарное шунтирование).

Длительное лечение ингибиторами ЦОГ-2, к которым относится парекоксиб, сопряжено с риском сердечно-сосудистых и тромботических осложнений. Насколько велик риск этого побочного действия при однократном применении препарата, пока не установлено. Не известна также точная продолжительность лечения, при которой риск этого побочного действия увеличивается.

В двух независимых исследованиях на пациентах, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), показано, что применение парекоксиба в течение трех и более суток с последующим переходом на прием вальдекоксиба (активный метаболит парекоксиба) внутрь в течение 7-14 суток повышает частоту сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с плацебо. Поэтому для уменьшения боли в послеоперационный период сразу после операции АКШ парекоксиб противопоказан.

Как и все НПВП, Династат® может вызвать приступ артериальной гипертензии или усугубить предшествующую гипертензию, также Династат® способствует увеличению частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому препарат необходимо применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией, при назначении препарата Династат® необходимо контролировать артериальное давление в начале терапии и в течение всего курса лечения.

При лечении препаратом Династат® отмечались случаи образования язв (в том числе перфоративных) и кровотечения из верхних отделов ЖКТ. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении НПВП пациентам с такими заболеваниями ЖКТ как язвы, кровотечения и воспалительные состояния в активной форме и в анамнезе, а также пожилым, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Сообщалось о случаях летальных исходов в связи с развитием синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза при применении вальдекоксиба и возможность таких реакций не может быть исключена для парекоксиба. Больший риск развития данных осложнений приходится на начало курса терапии, в большинстве случаев, в течение первых двух недель терапии.

В случае появления первых признаков кожной сыпи или других признаков гиперчувствительности, Династат® следует отменить (см. раздел «Побочное действие»). Во

время постмаркетинговых исследований отмечались серьезные кожные реакции и при применении других ингибиторов ЦОГ-2. Частота возникновения таких реакций при применении вальдекоксиба была больше, чем при применении других ингибиторов ЦОГ-2.

На фоне применения вальдекоксиба отмечено развитие реакций гиперчувствительности (анафилактоидные реакции и ангионевротический отек) у пациентов, принимающих вальдекоксиб, они также не исключены для парекоксиба (см. раздел «Побочное действие»). Эти реакции отмечались у пациентов, с уже известными аллергические реакциями на сульфонамиды, так и без упоминания о них (см. раздел «Противопоказания»).

Отмечались случаи тяжелой гипотензии, наступающей в короткие сроки после приема препарата Династат®. В некоторых из этих случаев не отмечалось каких-либо других признаков анафилаксии.

После начала терапии парекоксибом, особенно в течение первых нескольких дней, следует тщательно контролировать противосвертывающую систему крови (Международное Нормализованное Отношение (МНО)). Были сообщения об увеличении протромбинового времени и после начала терапии или изменении дозы препарата должна контролироваться антикоагулянтная активность плазмы крови. Из-за ингибирования синтеза простагландинов, у ряда пациентов, принимающих парекоксиб, могут отмечаться задержка жидкости и отеки. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Династат® пациентам с состояниями, возникшими или ухудшающимися из-за задержки жидкости (пациенты с уже имеющимися отеками, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензией, включая пациентов, принимающих диуретики или при риске гиповолемии). Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при назначении терапии парекоксибом пациентам с выраженной дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию парекоксибом.

Нет опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение парекоксиба у данной группы пациентов не рекомендуется. Парекоксиб следует применять с осторожностью при лечении пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) и назначать в наименьшей рекомендованной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

92155

Пациенты с симптомами и/или признаками нарушения функции печени (в том числе отклонениями функциональных «печеночных» тестов) должны находиться под тщательным медицинским наблюдением во время лечения парекоксибом.

При применении препарата Династат® следует тщательно контролировать функцию почек.

Династат® может маскировать лихорадку и другие признаки воспалительной реакции. В отдельных случаях было описано утяжеления инфекций мягких тканей в связи с использованием НПВС. Следует тщательно проверять наличие признаков инфекции послеоперационного шва у хирургических пациентов, получающих Династат®.

Возможность снижения антигипертензивного эффекта за счет ингибирования синтеза простагландинов должна приниматься во внимание при назначении парекоксиба совместно с ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует осуществлять тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови после начала терапии парекоксибом или при изменении режима его дозирования у пациентов, получающих терапию литием (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Из-за недостаточного воздействия на функцию тромбоцитов, парекоксиб нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

В период лечения возможно возникновение головокружения, сонливости и беспокойства, поэтому необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг.

По 40 мг парекоксиба во флакон прозрачного бесцветного стекла (тип I), укупоренный резиновой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа флип-офф.

По 2 мл растворителя в ампулу из прозрачного бесцветного стекла (тип I).

1 флакон с лиофилизатом и 1 ампулу с растворителем вместе с инструкцией по применению

92155

помещают в картонную пачку;

5 флаконов с лиофилизатом в контурную ячейковую упаковку, 5 ампул с растворителем в контурную ячейковую упаковку.

1 контурную ячейковую упаковку с лиофилизатом и 1 контурную ячейковую упаковку с растворителем помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку;

5 флаконов с лиофилизатом в контурную ячейковую упаковку.

2 контурные ячейковые упаковки с лиофилизатом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Фармация и Апджон Кампани», США

7000 Портейдж Роуд, Каламазу, МИ 49001, США

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5

Выпускающий контроль качества

«Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В.», Бельгия

Рийксвег 12, 2870 Пюрс, Бельгия

Претензии потребителей предъявлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123317 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: (495) 287-5000

Факс: (495) 287-5300

Руководитель отдела регистрации А.В. Сергеев

Представительство корпорации Пфайзер Эйч Си Холдингс Инк.
ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ
Для документов
Москва
92155