

## **Состав**

*действующее вещество:* парекоксиб (parecoxib);

1 флакон содержит 40 мг парекоксиба в виде парекоксиба натрия 42,36 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия фосфат безводный;

*растворитель:* натрия хлорид, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* твердое вещество от белого до почти белого цвета в закрытом прозрачном стеклянном флаконе на 5 мл (40 мг).

Растворитель прозрачный бесцветный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Коксибы. Код АТХ М01А Н04.

## **Фармакодинамика**

Парекоксиб является пропрепаратом вальдекоксиба. Вальдекоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 в диапазоне терапевтических доз. Циклооксигеназа отвечает за образование простагландинов. Идентифицировано две изоформы ЦОГ: циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 - это форма фермента, которая, как установлено, индуцируется провоспалительными сигналами и рассматривается как основной фактор, отвечающий за синтез простагландинных медиаторов боли, воспаления и повышение температуры тела. ЦОГ-2 также участвует в овуляции, имплантации и закрытии артериального протока, регуляции функции почек и функций центральной нервной системы (индуцирование повышение температуры тела, ощущение боли и когнитивная функция). Она также может играть роль в заживлении язвы. ЦОГ-2 был идентифицирован в тканях вокруг язв желудка у человека, однако его отношение к заживлению язв не подтверждено.

Разница в антиагрегантного действия между отдельными нестероидными противовоспалительными препаратами, угнетающими ЦОГ-1, и селективными ингибиторами ЦОГ-2 может иметь клиническую значимость у пациентов группы

риска развития тромбоэмболических реакций. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают образование системных (и поэтому, возможно, эндотелиальных) простаглицлинов без влияния на тромбоксан тромбоцитов. Клиническая значимость этих результатов не установлена.

Парекоксиб применяли при различных крупных и малых операционных вмешательствах. Эффективность препарата Династат установлена в исследованиях при стоматологических, гинекологических (гистерэктомия), ортопедических (протезирование коленного и тазобедренного суставов) вмешательствах и боли после операции аортокоронарного шунтирования. Первый ощутимый анальгетический эффект наблюдался через 7-13 минут, а клинически значимая анальгезия отмечалась через 23-39 минут максимально эффективно в течение 2 часов после внутривенного или внутримышечного введения однократных доз препарата Династат, составлявших 40 мг. Степень анальгетического эффекта дозы 40 мг отвечал той же эффективности кеторолака в дозе 60 мг при введении или 30 мг при внутривенном введении. После введения однократной дозы продолжительность анальгезии зависела от дозы и клинической модели боли и находилась в диапазоне от 6 до более 12 часов.

#### Применение парекоксиба течение более 3 дней.

В большинстве клинических исследований изучалось применение парекоксиба течение периода до 3 дней. Были объединены и проанализированы данные 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых в соответствии с протоколами было разрешено применение парекоксиба течение более 3 дней. Согласно анализу объединенных данных 676 пациентов, 318 пациентов получали плацебо, а 358 пациентов получали парекоксиб. Среди пациентов, леченных парекоксибом, 317 получали его в течение периода до 4 дней, 32 - до 5 дней, тогда как только 8 пациентов получали препарат в течение периода до 6 дней и 1 пациент - в течение 7 или более дней. Среди пациентов, получавших плацебо, 270 получали плацебо в течение периода до 4 дней, 43 - до 5 дней, тогда как только 3 пациента получали плацебо в течение периода до 6 дней и 2 пациента - в течение 7 или более дней. Демографические характеристики пациентов были сходными в обеих группах. Средняя (СВ) продолжительность лечения составила 4,1 (0,4) дня для группы парекоксиба и 4,2 (0,5) дня для группы плацебо, диапазон составлял 4-7 дней для группы парекоксиба и 4-9 дней для группы плацебо. Частота возникновения побочных реакций у пациентов, получавших парекоксиб в течение 4-7 дней (средняя продолжительность 4 дня), была низкой после 3-го дня лечения и совпадала с этим показателем в группе плацебо.

#### Опиатсохраняющий эффект.

В плацебо-контролируемом исследовании при ортопедических и общих хирургических вмешательствах (n = 1050) пациенты получали препарат Династат парентерально сначала в дозе 40 мг, а затем в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение минимум 72 часов в дополнение к стандартному лечению, которое включало дополнительное контролируемое применение опиатов у пациентов. Уменьшение применения опиатов во время лечения Династат на 2-й и 3-й день составило 7,2 мг и 2,8 мг (37% и 28% соответственно). Это уменьшение применения опиатов сопровождалось существенным уменьшением симптомов дистресса вследствие введения опиатов, согласно сообщениям пациентов. Продемонстрировано дополнительное уменьшение боли по сравнению с применением только опиатов. В дополнительных исследованиях при других хирургических патологиях получены подобные результаты. Отсутствуют данные, указывающие на меньшее общее количество нежелательных явлений при применении парекоксиба сравнению с плацебо при их введении в комбинации с опиатами.

#### Исследования патологии желудочно-кишечного тракта.

В краткосрочных исследованиях (7 дней) частота язв или эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, оказывались во время эндоскопии у здоровых добровольцев молодого и пожилого возраста (<sup>3</sup> 65 лет), которым вводили препарат Династат (5-21%), хотя и была выше, чем в группе плацебо (5-12%), однако была статистически достоверно более низкой, чем частота, отмечалась при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (66-90%).

#### Исследование безопасности препарата после операции аортокоронарного шунтирования.

Кроме зафиксированных обычных нежелательных явлений, в двух плацебо-контролируемых исследованиях, в которых пациенты получали парекоксиб минимум 3 дня, а потом переходили на пероральный прием вальдекоксиба течение всего 10-14 дней, изучались предварительно определенные категории побочных реакций, установленные независимым экспертным комитетом. Все пациенты во время лечения получали стандартную анальгезирующую терапию.

Перед рандомизацией и в течение двух исследований при операциях аортокоронарного шунтирования пациенты получали низкую дозу ацетилсалициловой кислоты.

В первом исследовании при операции аортокоронарного шунтирования проводилась оценка пациентов, получавших парекоксиб внутривенно в дозе 40 мг 2 раза в сутки в течение минимум 3 дней с последующим лечением вальдекоксиба в дозе 40 мг 2 раза в сутки (группа применение

парекоксиба/вальдекоксиба) ( $n = 311$ ) или плацебо/плацебо ( $n = 151$ ) в 14-дневном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Проводилась оценка девяти предварительно определенных категорий побочных реакций (сердечно-сосудистые тромбоемболические события, перикардит, появление или обострение застойной сердечной недостаточности, почечная недостаточность/нарушение функции почек, осложнения язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, значительные нешлунково-кишечные кровотечения, инфекции, неинфекционные легочные осложнения и летальные случаи). В группе лечения парекоксибом/вальдекоксиба сравнению с группой лечения плацебо/плацебо наблюдалась значительно ( $p < 0,05$ ) выше частота сердечно-сосудистых/тромбоемболических событий (инфаркт миокарда, ишемия, острые цереброваскулярные нарушения, тромбоз глубоких вен и тромбоемболия легочной артерии) в течение периода введения препарата (2,2% и 0,0% соответственно) и на протяжении всего периода исследования (4,8% и 1,3% соответственно). Осложнения со стороны послеоперационной раны (включая преимущественно раны в области грудины) наблюдались с большей частотой во время лечения парекоксибом/вальдекоксиба.

Во втором исследовании при операции аортокоронарного шунтирования проводили оценку четырех предварительно определенных категорий побочных реакций (сердечно-сосудистые/тромбоемболические, нарушение функции почек/почечная недостаточность язва/кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта осложнения со стороны хирургической раны). Пациенты были рандомизированы для получения в течение 24 часов после операции аортокоронарного шунтирования: парекоксиб внутривенно в начальной дозе 40 мг с последующим внутривенным применением дозы 20 мг каждые 12 часов в течение минимум 3 дней с последующим переходом на лечение вальдекоксиба внутрь (20 мг каждые 12 часов) ( $n = 544$ ) в течение того промежутка времени, оставшегося в рамках 10-дневного периода лечения; плацебо внутривенно с последующим переходом на вальдекоксиб перорально ( $n = 544$ ) или плацебо внутривенно с последующим применением плацебо перорально ( $n = 548$ ). Отмечалась значительно ( $p = 0,033$ ) выше частота побочных реакций в категории сердечно-сосудистых/тромбоемболических событий в группе лечения парекоксибом/вальдекоксиба (2,0%) по сравнению с группой лечения плацебо/плацебо (0,5%). Лечение плацебо/вальдекоксиба также сопровождалось высокой частотой развития сердечно-сосудистых тромбоемболических событий по сравнению с лечением плацебо, однако эта разница не достигла статистической значимости. Три из шести сердечно-сосудистых тромбоемболических событий в группе лечения плацебо/вальдекоксиба возникли во время периода лечения плацебо; эти пациенты не получали вальдекоксиб. Предварительно определенные побочные

реакции, возникавшие с высокой частотой во всех трех группах лечения, включали категорию осложнений со стороны хирургической раны, в том числе глубокие послеоперационные инфекции и явления в виде нарушения заживления раны в области грудины.

Не наблюдалось существенных различий между активным лечением и плацебо для любой другой предварительно определенной категории побочных реакций (нарушение функции почек/почечная недостаточность осложнения язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта или осложнения со стороны хирургической раны).

#### Общая хирургия.

В масштабном (N = 1050) исследовании при значительных ортопедических/общих хирургических вмешательствах пациенты внутривенно получали парекоксиб в начальной дозе 40 мг с последующим внутривенным применением дозы 20 мг каждые 12 часов в течение минимум 3 дней, а затем с переходом на лечение вальдекоксиба внутрь (20 мг каждые 12 часов) (n = 525) в течение того промежутка времени, оставшегося в рамках 10-дневного периода лечения или получавших плацебо внутривенно с последующим применением плацебо перорально (n = 525). Не наблюдалось существенных различий в общем профиле безопасности (в том числе для четырех предварительно определенных категорий побочных реакций, описанных выше относительно второго исследования при операции аортокоронарного шунтирования) для парекоксиба/вальдекоксиба сравнению с лечением плацебо у этих пациентов после хирургического вмешательства.

#### Исследование влияния на тромбоциты.

В ряде небольших исследований многократных доз с участием здоровых добровольцев молодого и пожилого возраста Династат в дозе 20 мг или 40 мг 2 раза в сутки не влиял на агрегацию тромбоцитов или развитие кровотечения по сравнению с плацебо. У пациентов молодого возраста Династат в дозе 40 мг 2 раза в сутки клинического стороны существенно не влиял на подавление функции тромбоцитов, опосредованное ацетилсалициловой кислотой (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### **Фармакокинетика**

После внутривенной или внутримышечной инъекции парекоксиб быстро превращается в вальдекоксиб, фармакологически действующее вещество, с помощью ферментативного гидролиза в печени.

## Абсорбция.

Экспозиция вальдекоксиба после введения одноразовых доз препарата Династат, что измеряется площадью под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) и пиком концентрации (C<sub>max</sub>), приблизительно линейной в диапазоне терапевтических доз. AUC и C<sub>max</sub> после применения препарата 2 раза в сутки являются линейными при введении до 50 мг и 20 мг внутримышечно. Равновесные концентрации в плазме крови достигались в течение 4 дней при введении препарата 2 раза в сутки.

После внутривенного и внутримышечного введения одноразовых доз парекоксиба, составлявших 20 мг, C<sub>max</sub> вальдекоксиба достигается примерно через 30 минут и 1 час соответственно. После внутривенного и внутримышечного введения экспозиция вальдекоксиба была подобной, учитывая показатели AUC и C<sub>max</sub>. После внутривенного или внутримышечного введения экспозиция парекоксиба была подобной, учитывая показатель AUC. Средняя C<sub>max</sub> парекоксиба после введения была ниже по сравнению с внутривенным струйным введением, что связано с медленной экстравазальной абсорбцией после введения. Это снижение не считалось клинически важным, поскольку C<sub>max</sub> вальдекоксиба сопоставимо после внутривенного и внутримышечного введения парекоксиба.

## Распределение.

Объем распределения вальдекоксиба после его введения составляет примерно 55 литров. Он связывается с белками плазмы крови на 98% в диапазоне концентраций, которые достигаются при применении высшей рекомендованной дозы 80 мг/сут. Вальдекоксиб, но не парекоксиб, интенсивно распределяется в эритроцитах.

## Метаболизм.

Парекоксиб быстро и почти полностью превращается в вальдекоксиб и пропионовую кислоту в условиях *in vivo* с периодом полувыведения крови примерно 22 минуты. Вывод вальдекоксиба осуществляется с помощью активного метаболизма в печени, в котором задействовано большое количество путей метаболизма, включая ферменты цитохрома P 450 (CYP) 3A4 и CYP2C9, а также глюкуронизацию (около 20%) сульфонамидной группы. В плазме крови человека был определен гидроксированный метаболит вальдекоксиба (с помощью пути метаболизма CYP), действующий как ингибитор ЦОГ-2. Этот метаболит составляет около 10% концентрации вальдекоксиба; поскольку концентрация этого метаболита низкая, не ожидается его существенного участия в клиническом эффекте после введения терапевтических доз

парекоксиба.

#### Вывод.

Вальдекоксиб выводится с помощью метаболизма в печени, при этом в моче обнаруживается менее 5% неизмененного вальдекоксиба. В моче неизмененный парекоксиб не проявляется, и только следы препарата оказываются в кале. Около 70% дозы выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Клиренс (CL<sub>r</sub>) для вальдекоксиба составляет около 6 л/час. После внутривенного или внутримышечного введения парекоксиба период полувыведения (t<sub>1/2</sub>) вальдекоксиба составляет примерно 8 часов.

#### Пациенты пожилого возраста.

Династат вводился 335 пациентам пожилого возраста (65-96 лет) в рамках исследований фармакокинетики и терапевтического действия. У здоровых добровольцев пожилого возраста воображаемый пероральный клиренс вальдекоксиба был снижен, что приводило к высшему экспозиции вальдекоксиба в плазме крови на 40% по сравнению со здоровыми добровольцами молодого возраста. С учетом массы тела экспозиция вальдекоксиба в плазме крови в равновесном состоянии была на 16% выше у женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами пожилого возраста (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### Почечная недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести, которым вводили препарат Династат внутривенно в дозе 20 мг, парекоксиб быстро выводился из плазмы крови. Поскольку вывод вальдекоксиба почки не играет важной роли в его распределении, даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или пациентов, находящихся на диализе, не обнаружено никаких изменений в клиренсе вальдекоксиба (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### Печеночная недостаточность.

Умеренная печеночная недостаточность не приводила к снижению скорости или интенсивности преобразования парекоксиба на вальдекоксиб. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) лечение необходимо начинать с половины обычной рекомендованной дозы Династат, а максимальная суточная доза должна быть уменьшена до 40 мг, поскольку у таких пациентов экспозиция вальдекоксиба является увеличенной в более 2 раза (130%). Исследований при участии пациентов с тяжелой

печеночной недостаточностью не проводилось, поэтому препарат Династат не рекомендуется применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

## **Показания**

Лечение острой боли. Предоперационная (превентивная) анальгезия. Кратковременное лечение послеоперационной боли у взрослых. Совместное применение с опиатными анальгетиками для уменьшения потребности в опиатах.

Решение о назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 должно базироваться на оценке всех индивидуальных факторов риска пациента.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Тяжелые аллергические реакции любого типа на препарат в анамнезе, особенно кожные реакции, в частности синдром Стивенса-Джонсона, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, или установлена повышенная чувствительность к сульфаниламидам у пациентов (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Активная язва или желудочно-кишечное кровотечение.

Наличие в анамнезе бронхоспазма, острого ринита, носовых полипов, ангионевротического отека, крапивницы или других типов аллергических реакций после применения ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ЦОГ-2.

III триместре беременности или кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Тяжелая печеночная недостаточность (альбумин в сыворотке крови <25 г/л или показатель по шкале Чайлд-Пью <sup>3</sup> 10).

Воспалительные заболевания кишечника.

Застойная сердечная недостаточность (NYHA II-IV).



Лечение послеоперационной боли при проведении операции аортокоронарного шунтирования (см. Разделы «Побочные реакции» и «Фармакологические»).

Установлена ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярная болезнь.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия.

Пациентам, получающим варфарин или другие антикоагулянты, необходимо контролировать антикоагулянтную терапию, особенно в первые несколько дней после начала терапии препаратом Династат, поскольку такие пациенты имеют повышенный риск развития осложнений в виде кровотечения. Поэтому у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, необходимо тщательно контролировать протромбиновое время международного нормализованного отношения, особенно в первые несколько дней после начала терапии парекоксибом или после изменения дозы этого препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

Династат не влияет на подавление агрегации тромбоцитов, опосредованное ацетилсалициловой кислотой, или показатели времени кровотечения.

Результаты клинических исследований указывают на то, что Династат можно применять с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (≤ 325 мг). В проведенных исследованиях показано, что, как и для других нестероидных противовоспалительных препаратов при одновременном применении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты повышается риск развития язв в желудочно-кишечном тракте или других желудочно-кишечных осложнений по сравнению с применением парекоксиба в качестве монотерапии (см. Раздел «Фармакологические» ).

Одновременное применение парекоксиба и гепарина не влияло на фармакодинамику гепарина (активированное частичное тромбопластиновое время) по сравнению с применением гепарина в качестве монотерапии.

Подавление простагландинов НПВП, в том числе ингибиторами ЦОГ-2, может уменьшать влияние ингибиторов АПФ (АПФ), антагонистов ангиотензина-II, бета-блокаторов и диуретиков. Такое взаимодействие следует учитывать для пациентов, принимающих парекоксиб одновременно с ингибиторами АПФ, антагонистами ангиотензина-II, бета-блокаторами и диуретиками.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови (в частности тех, кто получает терапию диуретиками) или нарушением функции почек одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, с ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензина-II может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно обратимы.

Итак, следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов. Пациенты должны пить достаточное количество воды; необходимость контролировать функцию почек следует оценивать в начале одновременного лечения препаратами и периодически в процессе лечения.

Считается, что одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и циклоспорина или такролимуса повышает нефротоксическое действие циклоспорина и такролимуса из-за влияния НПВП на простагландины почек. При одновременном применении паракоксиба и любого из этих лекарственных средств необходимо тщательно контролировать функцию почек.

Династат можно применять одновременно с опиатными анальгетиками. В клинических исследованиях при одновременном применении с паракоксибом существенно уменьшалась суточная доза опиатов, вводились при необходимости.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику паракоксиба (или его активный метаболит вальдекоксиб).

Паракоксиб быстро гидролизуетсся с образованием активного метаболита вальдекоксиба. Согласно результатам исследований, у людей метаболизм вальдекоксиба преимущественно осуществляется изоферментами 2C9 и CYP3A4.

При одновременном применении с флуконазолом (преимущественно ингибитор CYP2C9) экспозиция вальдекоксиба в плазме крови (AUC и C<sub>max</sub>) увеличивается (на 62% и 19% соответственно), что указывает на необходимость снижения дозы паракоксиба пациентам, которые получают терапию флуконазолом.

При одновременном применении с кетоназолом (преимущественно ингибитор CYP3A4) экспозиция вальдекоксиба в плазме крови (AUC и C<sub>max</sub>) увеличивается (на 38% и 24% соответственно), однако обычно нет необходимости в коррекции дозы пациентам, которые получают кетоназол.

Влияние ферментативной индукции не изучали. Метаболизм вальдекоксиба может увеличиваться при одновременном применении с индукторами

ферментов, в частности рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон.

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

Лечение вальдекоксиба (40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) приводило к повышению концентраций декстрометорфана (субстрат CYP2D6) в плазме крови в 3 раза. Поэтому при одновременном применении Династат и лекарственных средств, преимущественно метаболизируются с помощью CYP2D6 и имеют узкий терапевтическое окно (например флекаинид, пропафенон, метопролол), необходимо соблюдать осторожность.

Экспозиция омепразола (субстрат CYP 2C19) в плазме крови при применении в дозе 40 мг 1 раз в сутки увеличивалась на 46% после введения вальдекоксиба в дозе 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, тогда как экспозиция вальдекоксиба в плазме крови не изменялась. Эти результаты указывают на то, что хотя вальдекоксиб не метаболизируется CYP2C19, он может подавлять этот изофермент. Поэтому необходимо с осторожностью применять препарат Династат вместе с лекарственными средствами, что, как известно, являются субстратами CYP2C19 (такими как фенитоин, диазепам или имипрамин).

В двух исследованиях фармакокинетического взаимодействия пациенты с ревматоидным артритом, получавших стабильную недельную дозу метотрексата (5-20 мг в неделю в однократной дозе перорально или внутримышечно), принимали вальдекоксиб перорально (10 мг 2 раза в сутки или 40 мг 2 раза в сутки ) при этом влияние на равновесные плазменные концентрации метотрексата НЕ проявлялся или был незначительным. Однако рекомендуется с осторожностью применять метотрексат одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, так как прием нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к повышению уровня метотрексата в плазме крови. При одновременном применении парекоксиба и метотрексата следует осуществлять надлежащий контроль токсичности, связанной с метотрексатом.

Одновременное применение вальдекоксиба и лития приводило к значительному снижению клиренса лития в сыворотке крови (25%) и почечного клиренса (30%) с высшим на 34% экспозицией препарата в сыворотке крови по сравнению с применением лития в качестве монотерапии. В начале и при изменении терапии парекоксибом у пациентов, получающих литий, необходимо тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Одновременное применение вальдекоксиба и глибенкламида (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (экспозицию) или фармакодинамику (уровень глюкозы и инсулина в крови) глибенкламида.

#### Инъекционные анестетики.

Одновременное внутривенное применение парекоксиба в дозе 40 мг и пропофола (субстрат CYP2C9) или мидазолама (субстрат CYP3A4) не влияло на фармакокинетику (метаболизм и экспозицию) или фармакодинамику (влияние на электроэнцефалографии, психомоторные тесты и пробуждения после седации) при внутривенном введении пропофола или мидазолама. Кроме того, одновременное применение вальдекоксиба существенно клинически не влияло на метаболизм мидазолама, опосредованный CYP3A4 в печени и кишечника при применении этого препарата внутрь.

Внутривенное применение парекоксиба в дозе 40 мг существенно не влияло на фармакокинетику фентанила или алфентанила (субстраты CYP3A4) при их введении внутривенно.

#### Ингаляционные анестетики.

Формальных исследований взаимодействия не проводилось. В исследованиях при оперативных вмешательствах, при которых парекоксиб вводили в операции у пациентов, получавших парекоксиб и ингаляционные анестетики оксид азота и изофлуран, не наблюдалось признаков фармакодинамического взаимодействия (см. Раздел «Фармакологические»).

### **Особенности применения**

Династат изучали при применении его при стоматологических, ортопедических, гинекологических (преимущественно гистерэктомия) вмешательствах и операции аортокоронарного шунтирования. Существует ограниченный опыт его применения при других типах хирургических вмешательств, например желудочно-кишечных или урологических (см. Раздел «Фармакологические»).

Другие методы применения, кроме внутривенного и внутримышечного (например внутрисуставной, интратекальный), не изучали, и их не следует применять.

Поскольку вероятность возникновения побочных реакций повышается при применении высоких доз парекоксиба, других ингибиторов ЦОГ-2 и НПВП, после повышения дозы пациенты, получающие лечение парекоксибом, должны быть осмотрены и, если эффективность не увеличивается, нужно рассмотреть другие варианты терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Клинический опыт

лечения Династат течение периода более 3 дней ограничен (см. Раздел «Фармакологические»).

Если во время лечения у пациентов ухудшаются функции какой системы органов, описанные ниже, необходимо принять соответствующие меры и рассмотреть возможность прекращения терапии парекоксибом.

#### Сердечно-сосудистые реакции.

Длительное применение ингибиторов ЦОГ-2 сопровождалось повышенным риском развития сердечно-сосудистых и тромботических нежелательных явлений. Точный показатель для риска, связанного с применением однократной дозы, не установлен, и также точно не определена продолжительность лечения, сопровождается повышенным риском.

Пациенты с существенными факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (например артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, курением) должны получать лечение парекоксибом после тщательного рассмотрения (см. Раздел «Фармакологические»).

Если у этих пациентов наблюдаются клинические признаки ухудшения состояния в виде специфических симптомов, необходимо принять соответствующие меры и рассмотреть возможность прекращения терапии парекоксибом. Династат не изучались при операциях реваскуляризации при сердечно-сосудистой патологии, за исключением операций аортокоронарного шунтирования. Исследования применения препарата в условиях хирургических вмешательств, отличных операции аортокоронарного шунтирования, включали только пациентов с классом I-III оценки физического состояния по ASA (Американское общество анестезиологов).

#### Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты.

Ингибиторы ЦОГ-2 не могут заменить ацетилсалициловую кислоту в профилактике сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний, потому что они не уменьшают агрегацию тромбоцитов. Поэтому нельзя прекращать антиагрегантную терапию (см. Раздел «Фармакологические»). Необходимо с осторожностью применять препарат Династат вместе с варфарином и другими пероральными антикоагулянтами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует избегать одновременного применения парекоксиба с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, кроме ацетилсалициловой кислоты.

Династат может маскировать повышение температуры тела и другие признаки воспаления (см. Раздел «Фармакологические»). В отдельных случаях описано ухудшение течения инфекций мягких тканей в связи с применением нестероидных противовоспалительных препаратов и в доклинических исследованиях препарата Династат. В послеоперационных пациентов, получающих Династат, необходимо внимательно наблюдать за местом хирургического вскрытия для выявления признаков инфекции.

#### Желудочно-кишечные реакции.

У пациентов, получавших лечение парекоксибом, наблюдались осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорации, язвы или кровотечения), некоторые из которых приводили к летальному исходу. Рекомендуются с осторожностью проводить лечение пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов; лиц пожилого возраста или пациентов с желудочно-кишечным заболеванием в анамнезе, в частности язвой и желудочно-кишечным кровотечением, или пациентов, одновременно принимающих ацетилсалициловую кислоту. С классом нестероидных противовоспалительных препаратов также может быть связано повышение риска желудочно-кишечных осложнений при одновременном применении таких препаратов с ГКС, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, то антиагреггантами, или при применении пациентами, которые употребляют алкоголь. Наблюдается дальнейшее повышение риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (язвы желудочно-кишечного тракта или другие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта) при одновременном применении парекоксиба и ацетилсалициловой кислоты (даже низких доз).

#### Кожные реакции.

Сообщалось о кожных реакции, в частности мультиформную эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (некоторые из них летальные), у пациентов, получавших парекоксиб, во время наблюдения после выхода препарата на рынок. Кроме того, сообщалось о летальных исходах случаи токсического эпидермального некролиза у пациентов, получавших вальдекоксиб (активный метаболит парекоксиба), во время наблюдения после выхода препарата на рынок; и возникновения этого заболевания нельзя исключить при применении парекоксиба (см. раздел «Побочные реакции»). На основании других тяжелых кожных реакций, о которых сообщалось при применении целекоксиба и вальдекоксиба, DRESS синдром может возникнуть во время лечения парекоксибом. Вероятно, пациенты имеют высокий риск возникновения

этих реакций в самом начале терапии реакция преимущественно возникала в течение первого месяца лечения.

Для наблюдения за появлением любых тяжелых кожных реакций необходимо принять соответствующие меры, например проводить дополнительные консультации для пациента. Пациентам нужно порекомендовать немедленно сообщать врачу о любых изменениях кожи, у них возникли.

Лечение парекоксибом необходимо прекратить при первом появлении на коже высыпаний, изменений слизистых оболочек или каких-либо признаков гиперчувствительности. Известно о возникновении тяжелых кожных реакций при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности селективных ингибиторов ЦОГ-2, а также других лекарственных средств. Однако, вероятно, определенная частота тяжелых явлений со стороны кожи является большей для вальдекоксиба (активный метаболит парекоксиба) по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2. Пациенты с аллергией на сульфонамид в анамнезе могут иметь более высокий риск развития кожных реакций (см. Раздел «Противопоказания»). Пациенты без аллергии на сульфонамид в анамнезе также могут быть в группе риска развития тяжелых кожных реакций.

#### Гиперчувствительность.

После выхода вальдекоксиба и парекоксиба на рынок сообщалось о реакции гиперчувствительности (анафилаксии и ангионевротический отек) (см. Раздел «Побочные реакции»). Некоторые из этих реакций наблюдались у пациентов, имевших реакции аллергического типа на сульфаниламиды в анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»). Лечение парекоксибом необходимо прекратить при появлении первых признаков гиперчувствительности.

После выхода парекоксиба на рынок сообщалось о случаях тяжелой артериальной гипотензии вскоре после введения парекоксиба. Некоторые из этих случаев наблюдались без признаков анафилаксии. Врач должен быть готов лечить тяжелую артериальной гипотензии.

#### Задержка жидкости, отеки, почечные реакции.

Как и при применении других лекарственных средств с известным подавлением синтеза простагландинов, у отдельных пациентов, получавших парекоксиб, наблюдалась задержка жидкости и отеки. Поэтому парекоксиб следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции сердца, существующими отеками и другими состояниями, которые способствуют или ухудшаются при задержке жидкости, в частности у пациентов, получающих

лечение диуретиками или имеют другие факторы риска развития гиповолемии. Если у этих пациентов наблюдаются клинические признаки ухудшения состояния, необходимо принять соответствующие меры, в частности прекратить лечение парекоксибом.

Во время наблюдения после выхода препарата на рынок у пациентов, получавших парекоксиб, наблюдались случаи острой почечной недостаточности (см. Раздел «Побочные реакции»). Поскольку подавление синтеза простагландинов может привести к нарушению функции почек и задержке жидкости, необходимо с осторожностью применять препарат Династат пациентам с нарушенной функцией печени (см. Раздел «Способ применения и дозы») или артериальной гипертензией или пациентам с нарушенной функцией печени или сердца или другими состояниями, способствующими задержке жидкости.

В начале лечения пациентам с дегидратацией следует применять Династат с осторожностью. В этом случае рекомендуется сначала проводить регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Династат.

#### Артериальная гипертензия.

Как насчет всех нестероидных противовоспалительных препаратов, применение парекоксиба может привести к возникновению или ухудшению течения уже существующей артериальной гипертензии, может вызвать повышение частоты развития сердечно-сосудистых событий. Пациентам с артериальной гипертензией парекоксиб следует применять с осторожностью. В начале терапии парекоксибом и в течение всего курса лечения следует проводить тщательный мониторинг артериального давления. Если артериальное давление повышается существенно, необходимо рассмотреть другие виды лечения.

#### Недостаточность функции печени.

Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) Династат следует применять с осторожностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### Применение пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов с пероральными антикоагулянтами увеличивает риск возникновения кровотечения. К пероральным антикоагулянтам принадлежат варфарин, другие антикоагулянты кумаринового ряда и новые пероральные антикоагулянты (например апиксабан, дабигатран и ривароксабан) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).



### Содержание натрия.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в мл, то есть практически свободный от натрия.

### *Особые предостережения по обращению с препаратом и утилизации остатков.*

Перед применением препарат Династат необходимо восстанавливать. Династат не содержит консервантов. Для его восстановления необходимо соблюдать асептической методики.

### Растворители для восстановления.

Приемлемыми растворителями для восстановления препарата Династат являются:

- натрия хлорид 9 мг/мл (0,9%), раствор для инъекций/инфузий;
- глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инфузий;
- натрия хлорид 4,5 мг/мл (0,45%) и глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инъекций/инфузий.

### Процесс восстановления.

Для восстановления лиофилизированного парекоксиба (как парекоксиба) применять асептическую методику.

С флакона, содержащего 40 мг парекоксиба, снять съемный колпачок для освобождения центральной части резиновой пробки. Набрать 2 мл приемлемого растворителя стерильной иглой со шприцем и ввести иглу в центральную часть резиновой пробки для переноса растворителя во флакон с 40 мг. Полностью растворить порошок, осторожно перемешивая его круговыми движениями, и осмотреть перед применением восстановлен средство. Все содержимое флакона предназначен для однократного введения.

После восстановления раствор должен быть прозрачным. Перед введением нужно проводить визуальный осмотр препарата Династат о наличии механических частиц и изменений цвета. Раствор можно применять, если его цвет изменился или если он мутный или содержит механические частицы. Династат необходимо ввести в течение 24 часов после восстановления или утилизировать.

Восстановленный препарат является физиологическим.

## Совместимость с раствором в системе для внутривенного введения.

После восстановления приемлемыми растворителями Династат можно вводить только внутривенно или внутримышечно или в систему для внутривенного введения, содержащий растворители:

- натрия хлорид 9 мг/мл (0,9%), раствор для инъекций/инфузий;
- глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инфузий;
- натрия хлорид 4,5 мг/мл (0,45%) и глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инъекций/инфузий;

или

- Рингер-лактатный раствор для инъекций.

Только для однократного применения. Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы.

Существуют данные, что при применении химическая и физическая стабильность восстановленного раствора, нельзя хранить в холодильнике или замораживать, сохраняется до 24 часов при 25 °С. Поэтому считается, что максимальный срок годности для восстановленного средства составляет 24 часа. Однако через значительный риск микробиологической контаминации для инъекционных средств восстановлен раствор необходимо применять немедленно, за исключением восстановления в контролируемых и валидизированных асептических условиях. Если такие требования не были соблюдены, за время и условия хранения препарата перед использованием должна соответствовать лицо, его применяет, и время хранения обычно не должна превышать 12 часов при 25 °С.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациентам, у которых наблюдается головокружение, вертиго или сонливость после применения препарата Династат, необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с другими автоматизированными системами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Применение в период беременности.

Считается, что парекоксиб вызывает тяжелые пороки развития при его применении на III триместра беременности, поскольку, как и другие

лекарственные средства с известным угнетением простагландинов, он может приводить к досрочному закрытию артериального протока или к слабости (или отсутствия) сокращения матки (см. «Противопоказания» и «Фармакологические»).

Применение нестероидных противовоспалительных средств при II и III триместров беременности может привести к нарушению функции почек плода, что может привести к уменьшению объема амниотической жидкости или олигогидрамнион в тяжелых случаях. Такие эффекты могут возникать сразу после начала лечения и обычно обратимы. Беременным женщинам, которые применяют нестероидные противовоспалительные средства, необходимо внимательно контролировать объем амниотической жидкости.

Применение препарата Династат противопоказано в III триместре беременности (см. Раздел «Противопоказания»).

Отсутствуют адекватные данные, полученные при применении парекоксиба беременным женщинам или в период родов. Однако подавление синтеза простагландинов может негативно влиять на течение беременности. Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях, свидетельствуют о наличии повышенного риска прерывания беременности после применения ингибиторов синтеза простагландинов в ранний период беременности. Продемонстрировано, что у животных ингибиторов синтеза простагландинов, в частности парекоксиба, приводит к повышению пре- и постимплантационной гибели плода и эмбриофетальной летальности (см. Раздел «Фармакологические»). Во время I и II триместров беременности Династат не следует применять без очевидной необходимости.

#### Применение в период кормления грудью.

Однократное введение дозы парекоксиба кормления грудью, после кесарева сечения приводило к проникновению относительно небольшого количества парекоксиба и его активного метаболита вальдекоксиба в грудное молоко, и это вызывало получения новорожденным относительно низкой дозы (около 1% материнской дозы с коррекцией на массу тела). Династат не следует применять кормящим грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

#### Влияние на репродуктивную функцию.

Применение препарата Династат, как и любых лекарственных средств с известным угнетением циклооксигеназы/синтеза простагландинов, не рекомендуется женщинам, которые пытаются забеременеть (см. Раздел «Противопоказания» и «Фармакологические»).

Принимая во внимание механизм действия, применение нестероидных противовоспалительных препаратов может задерживать или предотвращать разрыва овариальных фолликулов, что было связано с обратным бесплодием в отдельных женщин. Для женщин, имеющих трудности с зачатием или проходящих обследование по поводу бесплодия, необходимо рассмотреть возможность отмены нестероидных противовоспалительных препаратов, включая препарат Династат.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировки.

Лечение острой боли. Рекомендуемая доза - 40 мг, вводимый внутривенно или внутримышечно, с последующим введением при необходимости, 20 мг или 40 мг каждые 6-12 часов, но не более дозу 80 мг/сут.

Поскольку риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении специфических ингибиторов ЦОГ-2 может повышаться при увеличении дозы и продолжительности лечения, необходимо проводить короткий курс терапии и применять самую низкую эффективную дозу. Однако целесообразность этих данных для кратковременного применения парекоксиба в послеоперационный период не было оценено.

Клинический опыт лечения Династат течение более 3 дней ограничен (см. Раздел «Фармакологические»).

Предупреждение или ослабление послеоперационной боли. Рекомендуемая доза составляет 40 мг препарата, вводится внутривенно или внутримышечно (но лучше в) за 30-45 минут до хирургического вмешательства. Послеоперационное длительное введение препарата Династат может потребоваться для достижения анальгетического эффекта.

### Совместное применение с опиатными анальгетиками.

Опиатные анальгетики могут применяться вместе с препаратом Династат в дозах, изложенные выше. Во всех клинических отчетах отмечают, что парекоксиб применяли с фиксированным интервалом времени, тогда как опиаты принимали по необходимости.

В ходе клинических исследований суточная потребность в опиатах была значительно уменьшена (20-40%) при одновременном применении с парекоксибом. Оптимальный эффект достигается при применении препарата Династат перед введением опиатов.

### Пациенты пожилого возраста.

В общем корректировать дозу для пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) не требуется. Однако пациентам пожилого возраста, которые весят менее 50 кг, лечение следует начинать с половины обычной рекомендованной дозы Династат, а максимальную суточную дозу уменьшить до 40 мг (см. Раздел «Фармакокинетика»).

### Печеночная недостаточность.

Клинический опыт применения препарата пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью ( $\geq 10$  баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует, поэтому его применение этим пациентам противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»). Обычно пациентам с легкой печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет необходимости в коррекции дозы. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) лечение препаратом Династат необходимо начинать с осторожностью и применять сначала половину обычной рекомендуемой дозы, а максимальная суточная доза должна быть уменьшена до 40 мг.

### Почечная недостаточность.

Лечение парекоксибом пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) или пациентов, которые могут иметь склонность к задержке жидкости, необходимо начинать с низкой рекомендованной дозы (20 мг) с обязательным тщательным контролем функции почек пациента (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Основываясь на данных оценки фармакокинетики у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) нет необходимости в коррекции дозы.

### Способ применения.

Проводить внутривенную струйную инъекцию можно быстро и непосредственно в вену или в установленную систему для внутривенного введения. Инъекцию необходимо проводить медленно и вводить препарат глубоко в мышцу. Для ознакомления с инструкциями по восстановлению лекарственного средства перед введением см. «Особенности применения».

Если препарат Династат в растворе комбинируется с другими лекарственными средствами, может возникать преципитация, поэтому Династат нельзя смешивать с любым другим лекарственным средством как при восстановлении, так и во время инъекции. Если ту же систему для введения пациентам

применяли для ввода другого лекарственного средства, необходимо должным образом промывать ее раствором с известной совместимостью до и после инъекции препарата Династат.

После восстановления соответствующими растворителями Династат можно вводить только внутривенно или внутримышечно, или в систему для внутривенного введения, содержащий следующие вещества:

- натрия хлорид 9 мг/мл (0,9%), раствор для инъекций/инфузий;
- глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инфузий;
- натрия хлорид 4,5 мг/мл (0,45%) и глюкоза 50 мг/мл (5%), раствор для инъекций/инфузий

или

- Рингер-лактатный раствор для инъекций.

Проводить инъекцию в систему для внутривенного введения, содержащий глюкозу 50 мг/мл (5%) в Рингер-лактатном растворе для инъекций или другие жидкости для внутривенного введения, указанных выше, не рекомендуется, поскольку это может привести к выпадению осадка в растворе.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения парекоксиба детям до 18 лет не установлены. Доступные данные отсутствуют, поэтому этим пациентам не рекомендуется применять парекоксиб.

## **Передозировка**

Сообщалось, что передозировка парекоксибом сопровождалась развитием побочных реакций, которые были описаны также и для рекомендованных доз парекоксиба.

В случае передозировки пациентам следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Вальдекоксиб не удаляется во время гемодиализа. Вследствие высокой степени связывания вальдекоксиба с белками диурез или подщелачивание мочи могут быть неэффективными.

## **Побочные реакции**

Обзор профиля безопасности.

Наиболее частой побочной реакцией при применении препарата Династат является тошнота. Тяжелые реакции наблюдались редко или редко и включали сердечно-сосудистые события, в частности инфаркт миокарда и тяжелой артериальной гипотензии, а также явления гиперчувствительности, например анафилаксии, ангионевротический отек и кожные реакции. После операции аортокоронарного шунтирования пациенты, которым ввели препарат Династат, имеют более высокий риск развития побочных реакций, в частности сердечно-сосудистых/тромбоэмболических событий (включая инфаркт миокарда, инсульт/транзиторную ишемическую атаку, тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические»), глубоких послеоперационных инфекций и осложнений в виде нарушения заживления раны в области грудины.

#### Перечень побочных реакций.

В 28 плацебо-контролируемых клинических исследованиях с привлечением пациентов, получавших парекоксиб (N = 5402), сообщалось о перечисленных ниже побочные реакции. Сообщения, полученные в постмаркетингового период, перечисленные с пометкой «частота неизвестна», поскольку ретроспективно на основе имеющихся данных нельзя определить частоту. В каждой группе в зависимости от частоты побочных реакций отмечено с использованием терминологии MedDRA и представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Частота побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) частота неизвестна.

*Инфекции и инвазии.* Часто фарингит, альвеолярный остит (сухая лунка) нечасто патологические серозные выделения из раны в области грудины, инфицирование раны.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.* Часто послеоперационная анемия нечасто тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы.* Редко анафилактоидные реакции.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма.* Часто гипокалиемия нечасто гипергликемия, анорексия.

*Со стороны психики.* Часто возбуждение, бессонница.

*Со стороны нервной системы.* Часто гипестезия, головокружение нечасто инсульта.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.* Нечасто боль в ушах.

*Со стороны сердца.* Нечасто: инфаркт миокарда, брадикардия частота неизвестна: сосудистый коллапс, застойная сердечная недостаточность, тахикардия.

*Со стороны сосудов.* Часто: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия нечасто: артериальная гипертензия (ухудшение), ортостатическая гипотензия.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения.* Часто дыхательная недостаточность нечасто тромбоэмболия легочной артерии; частота неизвестна: одышка.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.* Очень часто тошнота часто: боль в животе, рвота, запор, диспепсия, метеоризм нечасто язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость во рту, патологические звуки в желудочно-кишечном тракте; редко панкреатит, эзофагит, отек вокруг рта (периоральный отек).

*Со стороны кожи и подкожной ткани.* Часто зуд, гипергидроз; нечасто экхимозы, сыпь, крапивница частота неизвестна синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.* Часто боль в спине нечасто: артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы.* Часто олигурия; редко: острая почечная недостаточность частота неизвестна: почечная недостаточность.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.* Часто периферические отеки нечасто астения, боль в месте инъекции, реакции в месте инъекции; частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия и ангионевротический отек.

*Исследование.* Часто увеличение содержания креатинина в крови нечасто: повышение уровня КФК, ЛДГ и АСТ в крови, повышение уровня АЛТ и азота мочевины крови.

*Повреждения, отравления и осложнения процедур.* Нечасто осложнения после процедуры (кожные).

Описание отдельных побочных реакций.



После выхода препарата на рынок сообщалось о случаях токсической эпидермальной некролиз, которые были связаны с применением вальдекоксиба, чего нельзя исключить при применении парекоксиба (см. Раздел «Особенности применения»). Кроме того, сообщалось о бронхоспазм и гепатит как одиночные тяжелые побочные реакции, которые были связаны с применением нестероидных противовоспалительных препаратов и которые нельзя исключить при применении препарата Династат.

#### Отчет о подозреваемых побочные реакции.

Отчет о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 флаконов с лиофилизатом в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгия НВ.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Рейксвег 12 Пуурс, 2870, Бельгия.