Династат



Код АТХ:

- M01AH04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Парекоксиб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде пористой массы или таблетки белого или почти белого цвета; приложенный растворитель - прозрачный бесцветный раствор.

	1 фл.	**1 мл готового р-ра**
парекоксиб (в форме натриевой соли)	20 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата гептагидрат, фосфорная кислота и/или натрия гидроксид (для поддержания уровня pH).

Растворитель: р-р натрия хлорида 0.9% - 1 мл.

Флаконы (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (3) в комплекте с растворителем (амп. 3 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (10) в комплекте с растворителем (амп. 10 шт.) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде пористой массы или таблетки белого или почти белого цвета; приложенный растворитель - прозрачный бесцветный раствор.

	1 фл.	**1 мл готового р-ра**
парекоксиб (в форме натриевой соли)	40 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата гептагидрат, фосфорная кислота и/или натрия гидроксид (для поддержания уровня pH).

Растворитель: р-р натрия хлорида 0.9% - 2 мл.

Флаконы (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (3) в комплекте с растворителем (амп. 3 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 шт.) - пачки картонные.
Флаконы (10) в комплекте с растворителем (амп. 10 шт.) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

НПВП. Селективный ингибитор ЦОГ-2. 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). Вальдекоксиб действует как избирательный ингибитор ЦОГ-2 в отношении простагландинов как периферического, так и центрального действия; при этом 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, а также не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. 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 Династата ниже, чем на фоне неселективных НПВП.

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 Династата в диапазоне доз 20, 50 и 80 мг/сут изменения таких фармакокинетических показателей вальдекоксиба как AUC и C_{max} носят линейный характер. 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

C_{ss} вальдекоксиба в плазме при введении 2 раза/сут достигаются в течение 4 суток. V_d вальдекоксиба после в/в введения составляет приблизительно 55 л.

Связывание с белками плазмы составляет примерно 98% при концентрациях, которые достигаются при применении максимальной дозы (80 мг/сут).

Вальдекоксиб, но не парекоксиб, преимущественно накапливается в эритроцитах.

Метаболизм

Парекоксиб быстро и почти полностью превращается в вальдекоксиб и пропионовую кислоту при этом $T_{1/2}$ вальдекоксиба из плазмы составляет примерно 22 мин. Интенсивно метаболизируется в печени по многим путям, включая метаболизм с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, а также путем CYP-независимого глюкуронирования (примерно 20%) сульфонамидного составляющего. 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 с мочой. Неизмененного парекоксиба в моче не обнаруживается, а в кале он обнаруживается лишь в следовых количествах. Примерно 70% дозы выделяется с мочой в форме неактивных метаболитов. Плазматический клиренс для вальдекоксиба составляет около 6 л/ч. После в/в или в/м введения парекоксиба натрия $T_{1/2}$ вальдекоксиба составляет около 8 ч. Препарат не выводится при гемодиализе.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

При поражениях печени средней 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.

Показания к применению:

— острая боль;

— для предотвращения или уменьшения послеоперационных болей;

— для уменьшения потребности в опиоидных анальгетиках.

Противопоказания:

— аллергические реакции на сульфонамиды;

— аллергические реакции (в т.ч. бронхоспазм, острый ринит, ангионевротический отек, крапивница) после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие селективные ингибиторы ЦОГ-2;

— выраженная печеночная недостаточность;

— эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения (в т.ч. острая пептическая язва);

— хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);

— III триместр беременности;

— период лактации;

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к парекоксибу, а также к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при проведении аорто-коронарного шунтирования, в случае задержки жидкости в организме (в т.ч. при состояниях возникающих или ухудшающихся из-за нее, включая хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию), при дегидратации, эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ в анамнезе, воспалительных заболеваниях кишечника, при проведении операций на органах ЖКТ, урологических операций, при умеренно выраженной печеночной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности.

Способ применения и дозы:

Династат может назначаться в/в или в/м как однократно, так и виде регулярных повторных инъекций или по мере необходимости. После начала терапии доза должна корректироваться в зависимости от реакции пациента. Имеется опыт применения препарата в течение 7 дней.

При *острой боли* рекомендуемая разовая начальная доза составляет 40 мг для в/в или в/м введения. Затем, при необходимости, можно продолжать введение каждые 6-12 ч по 20-40 мг; при 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* препарат вводят в дозе 40 мг в/в или в/м (предпочтительнее в/в) за 45-30 мин до хирургического вмешательства. Для поддержания анальгезии может потребоваться повторное послеоперационное введение препарата по схеме, описанной для лечения острой боли.

Для *уменьшения потребности в опиоидных анальгетиках* Династат можно применять в сочетании с опиоидными анальгетиками по схеме, описанной для лечения острой боли. Суточная потребность в опиоидах снижается на 20-40% в случае их одновременного назначения. Оптимальный эффект достигается, когда Династат вводят перед введением опиоидов.

Пациентам **пожилого возраста** корректировки дозы, как правило, не требуется. Однако у пожилых пациентов с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с введения половины рекомендованной дозы; при этом максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Пациентам с незначительно выраженным **нарушением функции печени** корректировки дозы обычно не требуется. Пациентам с нарушением функции печени средней тяжести препарат следует назначать с осторожностью, введение начинать с половины рекомендованной дозы, а максимальную суточную дозу следует снизить до 40 мг. Опыт применения Династата у пациентов с тяжелыми поражениями печени отсутствует; потому назначение препарата таким пациентам не рекомендуется.

При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** или состояниях, предрасполагающих к задержке жидкости в организме, парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе и тщательно

мониторировать функцию почек.

Правила приготовления раствора для инъекций

Для приготовления раствора используется 1 мл (для флаконов по 20 мг) или 2 мл (для флаконов по 40 мг) 0.9% раствора натрия хлорида д/и.

Также могут использоваться следующие растворители: 5% раствор декстрозы (глюкозы) д/и, 5% раствор декстрозы с 0.45% натрия хлоридом д/и (раствор, приготовленный с использованием указанных растворителей, является изотоническим).

Использование растворов Рингера-лактата (Хартмана) д/и или Рингера-лактата д/и с 5% декстрозой для приготовления раствора Династата не рекомендуется, так как это приводит к выпадению осадка.

Использование в качестве растворителя стерильной воды д/и также не рекомендуется, поскольку полученный в результате раствор не будет изотоническим.

Приготовленный раствор нельзя охлаждать или замораживать.

После растворения Династат можно вводить в систему для в/в инфузий, содержащую следующие растворители: раствор натрия хлорида д/и (0.9%), раствор декстрозы д/и (5%), раствор Рингера-лактата д/и, 5% раствор декстрозы с 0.45% натрия хлоридом.

Введение раствора Династата в системы для в/в инфузий, содержащие 5% раствор декстрозы в Лактате-Рингера или другие, не перечисленные выше препараты, не рекомендуется, поскольку это может вызвать выпадение осадка.

Династат не следует смешивать с другими препаратами.

Побочное действие:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто (≥1% и <10%) - снижение или повышение АД; иногда (≥0.1% и <1%) - брадикардия, цереброваскулярные расстройства; редко (<0.1%)- хроническая сердечная недостаточность.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головокружение, беспокойство, бессонница, гипестезия.

Со стороны органов чувств: иногда - боль в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: часто - постэкстракционный луночковый альвеолит, запор, метеоризм, диспепсия; иногда - сухость во рту, язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, повышение активности АЛТ и АСТ; редко - гепатит.

Со стороны обмена веществ: часто - повышение уровня креатинина, гипокалиемия; иногда - гипергликемия, повышение уровня азота мочевины в крови.

Со стороны дыхательной системы: часто - дыхательная недостаточность; иногда - фарингит.

Дерматологические реакции: часто - усиление потоотделения, зуд; иногда - сыпь, послеоперационные осложнения в месте раны (замедление заживления раны);

Со стороны опорно-двигательного аппарата: иногда - артралгия.

Со стороны системы кроветворения: иногда - тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда - олигурия; редко - острая почечная недостаточность.

Аллергические реакции: редко - анафилактический шок, бронхоспазм; на фоне применения вальдекоксиба отмечались ангионевротический отек, анафилактические реакции, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (эти реакции также не исключены и на фоне приема парекоксиба).

Прочие: часто - боль в спине, периферические отеки, послеоперационная анемия, экхимозы; иногда - астения.

Местные реакции: иногда - боль в месте введения, патологическое отделяемое из дренажа, установленного после операции, сопровождавшейся рассечением грудины, раневая инфекция (в т.ч. при операциях аорто-коронарного шунтирования).

Указанные редкие серьезные побочные эффекты отмечались на фоне приема НПВП и также не могут быть полностью исключены для Династата.

Передозировка:

Однократные дозы до 200 мг парекоксиба вводились в/в здоровым добровольцам без возникновения клинически значимых побочных эффектов. Парекоксиб в дозе 50 мг вводился в/в 2 раза/сут (100 мг/сут) в течение 7 дней при этом не выявлялось признаков токсичности.

Данные о клинической симптоматике передозировки отсутствуют.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Нет опыта применения Династата при беременности.

Династат следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение Династата противопоказано в III триместре беременности, поскольку из-за ингибирования синтеза простагландинов, он может вызывать снижение сократительной активности матки, а также преждевременное закрытие Боталлова протока.

Неизвестно выделяется ли парекоксиб с грудным молоком, 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 Династатом, прервав вскармливание на время лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Династат при одновременном применении может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Совместное применение препарата Династат с варфарином вызывает небольшое увеличение AUC варфарина, а также протромбинового времени.

При одновременном применении Династата с флуконазолом (ингибитор CYP2C9) значение AUC парекоксиба в плазме увеличивается на 62%, с кетоконазолом (ингибитор CYP3A4) - на 38%.

Вальдекоксиб (активный метаболит парекоксиба) вызывает значительное уменьшение сывороточного (25%) и почечного (30%) клиренса лития и как результат - увеличение на 34% AUC лития в сыворотке.

Метаболизм вальдекоксиба может увеличиваться при его одновременном назначении с индукторами микросомальных ферментов печени (в т.ч. рифампицин, фенитоин, карбамазепин или дексаметазон).

При одновременном применении Династата концентрация декстрометорфана (субстрата CYP2D6) в плазме увеличивается в 3 раза. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении Династата и препаратов, метаболизм которых осуществляется преимущественно с участием изофермента CYP2D6, и которые характеризуются узким терапевтическим индексом (флекаинид, пропафенон, метопролол).

Не отмечается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между парекоксибом и назначенными в/в или внутрь мидазоламом, гепарином, пропофолом, фентанилом или алфентанилом.

Не отмечалось клинически значимых взаимодействий между вальдекоксибом и глибенкламидом (глибуридом), метотрексатом, пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/норэтиндрон).

Нет фактов свидетельствующих о взаимодействии парекоксиба и ингаляционных анестетиков, таких как закись азота и изофлуран.

Парекоксиб не влияет на антитромботическое действие ацетилсалициловой кислоты.

Одновременное назначение с налоксоном не оказывает влияния на выраженность анальгезирующего эффекта вальдекоксиба, поэтому предполагается, что одновременное назначение с опиоидными анальгетиками не вызывает увеличения седативного эффекта и дополнительного угнетения дыхательного центра.

НПВП могут снижать эффективность фуросемида и тиазидов за счет снижения почечного синтеза простагландинов.

При одновременном применении НПВП и циклоспорина или такролимуса усиливается нефротоксическое действие последних.

Особые указания и меры предосторожности:

При лечении препаратом Династат отмечались случаи образования язв (в т.ч. перфоративных) и кровотечения из верхних отделов ЖКТ. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечениями из ЖКТ в анамнезе и воспалительными заболеваниями ЖКТ в активной форме и в анамнезе, а также пожилым пациентам, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту.

В случае появления первых признаков кожной сыпи или других признаков повышенной чувствительности Династат следует отменить.

На фоне применения вальдекоксиба отмечено развитие реакций повышенной чувствительности (анафилактоидные реакции и ангионевротический отек) у пациентов, принимающих вальдекоксиб, они также не исключены для парекоксиба. Эти реакции отмечались у пациентов, с уже известными и еще нет, аллергическими реакциями на сульфонамиды.

После назначения парекоксиба антикоагулянтная активность особенно тщательно должна мониторироваться в течение нескольких первых дней у пациентов, принимающих варфарин или подобные ему препараты, поскольку такие пациенты могут быть подвержены большему риску возникновения кровотечений.

Из-за ингибирования синтеза простагландинов, у ряда пациентов, принимающих парекоксиб, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении Династата пациентам с состояниями, возникшими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны находиться под тщательным наблюдением.

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

Нет опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Использование Династата у них не рекомендуется. Препарат следует применять с осторожностью при лечении пациентов с нарушениями функции печени средней тяжести и назначать в наименьшей рекомендованной дозе.

Состояние пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени или тех, у которых тестированием выявлено отклонение функции печени, должно быть под тщательным наблюдением во время лечения Династатом.

Из-за противовоспалительного действия Династат может снизить значимость диагностических признаков (например, лихорадки), в определении инфекции.

Династат следует применять с осторожностью после операций аорто-коронарного шунтирования, поскольку у данной категории пациентов повышен риск развития серьезных побочных реакций, особенно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, а также у тех, чей индекс массы тела >30 кг/м^2.

Пациентам, получающим терапию флуконазолом, Династат следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе. При совместном назначении с кетоконазолом корректировки дозы не требуется.

Следует осуществлять тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке после начала терапии Династатом или после изменения режима его дозирования у пациентов, получающих терапию литием.

Из-за недостаточного воздействия на функцию тромбоцитов парекоксиб нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Использование в педиатрии

Нет опыта применения препарата у пациентов в **возрасте до 18 лет**.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе 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.

При нарушениях функции почек

При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** или состояниях, предрасполагающих к задержке жидкости в организме, парекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе и тщательно мониторировать функцию почек.

При нарушениях функции печени

Пациентам с незначительно выраженным **нарушением функции печени** корректировки дозы обычно не требуется. Пациентам с нарушением функции печени средней тяжести препарат следует назначать с осторожностью, введение

начинать с половины рекомендованной дозы, а максимальную суточную дозу следует снизить до 40 мг. Опыт применения Династата у пациентов с тяжелыми поражениями печени отсутствует; потому назначение препарата таким пациентам не рекомендуется.

Состояние пациентов с симптомами и/или признаками нарушения функции печени или тех, у которых тестированием выявлено отклонение функции печени, должно быть под тщательным наблюдением во время лечения Династатом

Применение в пожилом возрасте

Пациентам **пожилого возраста** корректировки дозы, как правило, не требуется. Однако у пожилых пациентов с массой тела менее 50 кг лечение следует начинать с введения половины рекомендованной дозы; при этом максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг.

Применение в детском возрасте

Препарат противопоказан детям и подросткам до 18 лет.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Dinastat