

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia (42,36 mg parekoksibinatriumia). Kun injektiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi, parekoksibin pitoisuus on 20 mg/ml. 2 ml käyttövalmiiksi saatettua injektiokuiva-ainetta sisältää 40 mg parekoksibia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, se sisältää noin 0,44 mmol natriumia injektiopulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine).  
Valkoinen tai lähes valkoinen injektiokuiva-aine.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille.

Selektiivisen syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositusannos on 40 mg laskimoon tai lihakseen ja sen jälkeen 20 mg tai 40 mg tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannosta 80 mg ei saa ylittää.

Koska COX-2-estäjiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Yli kolmen vuorokauden Dynastat-hoidosta on rajoitetusti kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1).

#### Opioidien samanaikainen käyttö

Parekoksibia voi käyttää yllä mainituilla annoksilla samanaikaisesti opioidien kanssa. Parekoksibia annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa määrätyn väliajoin kun taas opioideja annettiin tarvittaessa.

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse yleensä sovittaa iäkkäille potilaille ( $\geq 65$  vuotta). Jos kyseessä on kuitenkin iäkäs alle 50-kiloinen potilas, hoito on aloitettava Dynastatin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannosta pienennetään 40 mg:aan (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet  $\geq 10$ ), ei ole. Siksi sitä ei saa käyttää tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Annosta ei yleensä tarvitse sovittaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 5–6). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), Dynastat-hoito on aloitettava varovaisesti, käyttäen tavallista suositusannosta puolta pienempää annosta ja enimmäisvuorokausiannosta on pienennettävä 40 mg:aan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) tai potilailla, joilla saattaa olla taipumus nesteretentioon, parekoksibihoito on aloitettava pienimmällä suositetulla annoksella (20 mg) ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min).

### Pediatriset potilaat

Parekoksibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi parekoksibin käyttöä näille potilaille ei suositella.

### Antotapa

Laskimonsisäinen bolusinjektio voidaan antaa nopeasti ja suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan. Lihaksensisäinen injektio tulisi antaa hitaasti syvälle lihakseen, ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon.

Sakkautumista voi ilmetä, jos Dynastat yhdistetään johonkin liuokseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja siksi Dynastatia ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa käyttöönvalmistuksen tai injisoinnin aikana. Jos potilaalle annetaan saman laskimolinjan kautta jotakin muuta lääkevalmistetta, laskimolinjaa on huuhdeltava riittävästi yhteensopivaksi tiedetyllä liuoksella sekä ennen Dynastat-injektiota että sen jälkeen.

Hyväksyttävillä liuottimilla käyttövalmiiksi saatetun Dynastatin saa injisoida **vain** laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta potilas saa seuraavia liuoksia:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Injektiota laskimolinjaan, jonka kautta annetaan Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu edellä, **ei** suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuoksesta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anamneesissa jokin vakava allerginen lääkereaktio, erityisesti ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme tai tiedossa oleva sulfonamidilyherkkyys (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppeja nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2-estäjien, käytön jälkeen.

Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥ 10).

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).

Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeisen kivun hoito (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Dynastatia on tutkittu hammas-, ortopedisessä ja gynekologisessa (pääasiassa kohdunpoistoissa) kirurgiassa sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksissa. Kokemusta muuntyyppisistä leikkauksista, kuten gastrointestinaalisesta tai urologisesta kirurgiasta, on rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Muita antotapoja kuin i.v. tai i.m. (esim. intra-artikulaarinen, intratekaalinen) ei ole tutkittu eikä niitä pidä käyttää.

Koska suuret annokset parekoksibia, muita COX-2-estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, parekoksibipotilaita on seurattava annoksen suurentamisen jälkeen, ja jos tehon lisäystä ei todeta, harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.2). Kliininen kokemus Dynastat-hoidosta yli kolmen päivän ajan on vähäistä (ks. kohta 5.1).

Jos jonkin seuraavassa kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

##### Sydän- ja verisuonitapahtumat

COX-2-estäjien pitkäaikaiskäyttöön on yhdistetty suurentunut riski saada haitallisia sydän- ja verisuonitapahtumia ja tromboottisia tapahtumia. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty. Myöskään suurentuneeseen riskiin liittyvän hoidon tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Parekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Jos saadaan kliinistä näyttöä tällaisen potilaan spesifisten kliinisten oireiden pahenemisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista. Dynastatin käyttöä muissa kardiovaskulaarisissa revaskularisaatiotoimenpiteissä kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksissa ei ole tutkittu. Muita kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksen tyyppisiä leikkauksia koskeneissa leikkaustutkimuksissa oli mukana ainoastaan potilaita, joiden ASA-luokka (American Society of Anaesthesiology) oli I–III.

##### Asetyyylisalisyylihappo ja muut NSAID-lääkkeet

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiihtaleisiin. Siksi verihiihtaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava parekoksibin ja varfariinin ja muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä (ks. kohta 4.5). Parekoksibin ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kuin asetyyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Dynastat saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit (ks. kohta 5.1). Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu pehmytkudosinfektioiden pahenemista ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ja Dynastatin ei-kliinissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3). Leikkaushaavaa on seurattava tarkoin infektion merkkien varalta leikkauspotilailla, jotka saavat Dynastatia.

#### Ruoansulatuskanava

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto, tai potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden luokkaan liittyy myös maha-suolikanavan komplikaatioiden lisääntymistä, kun niiden kanssa samaan aikaan käytetään glukokortikoideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, muita verihäviötoimintaa estäviä lääkkeitä, muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä tai jos potilas nauttii alkoholia. Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos parekoksibia otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

#### Ihoreaktiot

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (joskus kuolemaan johtaneita). Lisäksi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) hoidetuilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu kuolemaan johtaneita toksisia epidermaalaisia nekrolyyseyjä, eikä niitä voida poissulkea myöskään parekoksibilla (ks. kohta 4.8). Parekoksibialtistuksen yhteydessä voi ilmetä DRESS-oireyhtymä, mikä perustuu siihen, että selekoksibi- ja valdekoksibialtistuksen yhteydessä on raportoitu muita vakavia ihoreaktioita. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Lääkärin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin hoitoon mahdollisesti liittyvien vakavien ihoreaktioiden havaitsemiseksi, esimerkiksi lisättävä potilaan seuranta. Potilasta on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisista iho-oireistaan lääkärille heti.

Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä. Ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin, myös COX-2-selektiivisiin estäjiin, sekä muihin lääkevalmisteisiin tiedetään liittyvän vakavia ihoreaktioita. Raportoitujen vakavien ihoreaktioiden määrä näyttää kuitenkin olevan suurempi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) kuin muilla COX-2-selektiivisillä estäjillä. Ihoreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on anamneesissa sulfonamidiallergia (ks. kohta 4.3). Vakavia ihoreaktioita saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei ole anamneesissa sulfonamidiallergiaa.

#### Yliherkkyys

Valdekoksibilla ja parekoksibilla on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu yliherkkyysreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. kohta 4.8). Osa näistä reaktioista on ilmennyt potilailla, joille sulfonamidit ovat jo joskus aiemmin aiheuttaneet allergiatyyppisiä reaktioita (ks. kohta 4.3). Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä yliherkkyydestä.

Parekoksibilla on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu nopeasti parekoksibin annon jälkeen esiintyneitä vaikeita hypotensiotapauksia. Osassa tapauksia muita anafylaktisia oireita ei ole esiintynyt. Vaikeaa hypotensiota on valmistauduttava hoitamaan.

#### Nesteretentio, edeema, munuaiset

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, joillakin parekoksibia käyttäneillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Siksi parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ongelmia sydämen toiminnassa, edeemaa tai muita sairauksia, jotka altistavat nesteretentiolle tai jotka pahenevat nesteretention takia. Varovaisuus on tarpeen myös

diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa. Jos tällaisten potilaiden tilassa ilmenee kliinisiä merkkejä huonontumisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, parekoksibihoidon keskeyttäminen mukaan lukien.

Markkinoille tulon jälkeen parekoksibia saaneilla potilailla on ilmoitettu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Koska prostaglandiinisynteesin esto voi heikentää munuaisten toimintaa ja aiheuttaa nesteretentiota, varovaisuutta on noudatettava Dynastatin annossa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2), hypertensio tai häiriintynyt sydämen tai maksan toiminta tai jokin muu nesteretentiolle altistava tila.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastat-hoito aloitetaan potilaille, jotka kärsivät elimistön kuivumisesta. Tällöin on suositeltavaa nesteyttää potilas ennen kuin Dynastat-hoito aloitetaan.

#### Hypertensio

Kuten myös kaikki muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, myös parekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmaantumisen tai pahentaa potilaalla jo olevaa hypertensiota. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohonnut verenpaine. Verenpainetta on seurattava tarkasti parekoksibihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan. Jos verenpaine nousee merkittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

#### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastatia käytetään potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9) (ks. kohta 4.2).

#### Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa lisää verenvuodon riskiä. Oraalisia antikoagulantteja ovat varfariini-/kumariinityypiset ja uudet oraaliset antikoagulantit (esim. apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani) (ks. kohta 4.5).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Antikoagulanttihoitoa on seurattava, erityisesti Dynastat-hoidon parina ensimmäisenä päivänä sellaisilla potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut tällaisilla potilailla. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti muutaman ensimmäisen päivän aikana parekoksibihoidon aloittamisen tai parekoksibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4).

Dynastat ei vaikuttanut asetyylisalisyylihapon välittämään verihiutaleiden aggregaation estoon tai vuotoaikoihin. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että Dynastatia voidaan antaa yhdessä pienen ( $\leq 325$  mg) asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa. Kuten muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa parekoksibin ja pieniannoksen asetyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään parekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Parekoksibin ja hepariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut hepariinin farmakodynamiikkaan (aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan) verrattuna pelkkään hepariiniin.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX 2:n estäjien, aikaansaama prostaglandiinien esto voi heikentää angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenpoistolääkkeiden vaikutusta. Tähän yhteisvaikutukseen on kiinnitettävä huomiota potilailla, jotka saavat parekoksibia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenpoistolääkkeiden kanssa.

lääkällä, dehydroituneilla (mukaan lukien nesteenoistolääkitystä saavat) tai heikentyneen munuaistoiminnan omaavilla potilailla ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien selektiiviset COX 2:n estäjät) samanaikainen anto ACE:n estäjien tai angiotensiini II:n salpaajien kanssa saattaa heikentää ennestään heikkoa munuaisten toimintaa, mahdollisesti jopa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia.

Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaisten toiminnan seurannan tarve on arvioitava lääkkeiden samanaikaisen annon alkaessa ja ajoittain sen jälkeen.

On esitetty, että ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen anto siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa lisää kahden viimeksi mainitun munuaistoksista vaikutusta johtuen NSAID-lääkkeiden vaikutuksesta munuaisten prostaglandiineihin. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas saa samanaikaisesti parekoksibia ja jotakin näistä lääkevalmisteista.

Dynastatia voi antaa samanaikaisesti opioidien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti annettu parekoksibi vähensi tarvittavaa opioidiannosta merkitsevästi.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) farmakokinetiikkaan

Parekoksibi hydrolysoituu nopeasti vaikuttavaksi aineekseen valdekoksibiksi. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että valdekoksibin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4- ja 2C9-isoentsyymien kautta.

Plasma-altistus (AUC ja  $C_{max}$ ) valdekoksibille lisääntyi (62 % ja 19 %) flukonatsolin (pääasiassa CYP2C9-estäjä) samanaikaisessa annossa. Tämä osoittaa, että parekoksibin annosta on pienennettävä potilailla, jotka saavat flukonatsolihoitoa.

Plasma-altistus (AUC ja  $C_{max}$ ) valdekoksibille lisääntyi (38 % ja 24 %) ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) samanaikaisessa annossa. Annostusta ei kuitenkaan yleensä tarvitse sovittaa potilailla, jotka saavat ketokonatsolia.

Entsyymi-induktion vaikutusta ei ole tutkittu. Valdekoksibin metabolia voi lisääntyä, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoivia lääkeaineita, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsepiinia tai deksametasonia.

#### Parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Valdekoksibihoito (40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan) kolminkertaisti dekstrometorfaanin (CYP2D6-substraatti) pitoisuudet plasmassa. Siksi varovaisuutta on noudatettava, jos Dynastatia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n kautta ja joilla on kapea terapeuttilinen alue (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi).

Plasma-altistus 40 mg:lla omepratsolia (CYP2C19-substraatti) kerran vuorokaudessa suureni 46 % sen jälkeen, kun valdekoksibia annettiin 40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan; sen sijaan valdekoksibialtistus plasmassa ei muuttunut. Nämä tulokset osoittavat, että vaikka valdekoksibi ei metaboloidukaan CYP2C19:n välityksellä, se saattaa estää tätä isoentsyymiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastatia annetaan CYP2C19-substraateiksi tiedettyjen lääkevalmisteiden (esim. fenytoiinin, diatsepaamin tai imipramiinin) kanssa.

Kahdessa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, joissa nivelreumapotilaille annettiin viikottain vakioannos metotreksaattia (5–20 mg/viikko, kerta-annoksena suun kautta tai lihaksensisäisesti), suun kautta annettu valdekoksibi (10 mg kahdesti vuorokaudessa tai 40 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutti vähän tai ei vaikuttanut ollenkaan metotreksaatin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun metotreksaattia annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, sillä NSAID-lääkkeiden anto voi johtaa metotreksaatin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Metotreksaattiin liittyvän toksisuuden riittävää seuranta on

kuitenkin harkittava, kun parekoksibia ja metotreksaattia annetaan samanaikaisesti.

Valdekoksin ja litiumin samanaikainen anto pienensi merkittävästi litiumin seerumipuhdistumaa (25 %) ja munuaishuuhdistumaa (30 %) niin, että seerumialtistus oli 34 % suurempi kuin pelkällä litiumilla. Litiumin pitoisuutta seerumissa on seurattava tarkoin, kun hoito parekoksibilla aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat litiumia.

Valdekoksin samanaikainen anto glibenklamidin (CYP3A4-substraatti) kanssa ei vaikuttanut glibenklamidin farmakokinetiikkaan (altistus) eikä farmakodynamiikkaan (verensokeri ja insuliinitasot).

#### Injisoitavat anesteetit

Kun potilaalle annettiin 40 mg parekoksibia laskimoon ja samanaikaisesti propofolia (CYP2C9-substraatti) tai midatsolaamia (CYP3A4-substraatti), samanaikainen anto ei vaikuttanut laskimoon annetun propofolin tai laskimoon annetun midatsolaamin farmakokinetiikkaan (metaboliaan ja altistukseen) tai farmakodynamiikkaan (EEG-vaikutukset, psykomotoriset testit ja herääminen nukutuksesta). Samanaikainen valdekoksin anto ei myöskään vaikuttanut kliinisesti merkittävästi suun kautta annetun midatsolaamin CYP3A4-välitteiseen metaboliaan maksassa eikä suolistossa. Laskimonsisäisen 40 mg parekoksin anto ei vaikuttanut merkittävästi laskimonsisäisen fentanyylin tai laskimonsisäisen alfentaniilin (CYP3A4-substraatteja) farmakokinetiikkaan.

#### Inhaloitavat anesteetit

Erillisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kirurgiaa koskeneissa tutkimuksissa, joissa parekoksibia annettiin ennen leikkausta, ei saatu näyttöä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista potilailla, jotka saivat parekoksibia ja inhalaatioanesteetteina käytettäviä typpioksiduulia (ilokaasua) ja isofluraania (ks. kohta 5.1).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Parekoksin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, jos sitä annetaan viimeisen raskauskolmanneksen aikana, koska kuten muutkin prostaglandiinia tunnetusti estävät lääkevalmisteet, se saattaa aiheuttaa valtimotiehyen (ductus arteriosus) ennenaikaisen sulkeutumisen tai kohdun inertiaa (ks. kohdat 4.3, 5.1 ja 5.3).

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöitä, mikä voi johtaa lapsiveden määrän vähenemiseen tai vaikeissa tapauksissa lapsiveden niukkuuteen. Tällaiset vaikutukset voivat ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ne ovat tavallisesti palautuvia. Ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä käyttävien raskaana olevien naisten lapsiveden määrää on seurattava tarkoin.

Dynastat on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Riittäviä tutkimustietoja parekoksin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole. Prostaglandiinisynteesin inhiboituminen voi kuitenkin vaikuttaa raskauteen haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat suurentuneeseen keskenmenovaaraan, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoreita käytetään varhaisraskauden aikana. Eläimillä prostaglandiinin synteesin inhibiittorien, kuten parekoksin, annon on osoitettu aiheuttavan enemmän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä lisääntynyttä alkio- ja sikiökuolleisuutta (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Dynastatia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

### Imetys

Kun imettäville naisille keisarinleikkauksen jälkeen annettiin yksi annos parekoksibia, suhteellisen pieni määrä parekoksibia ja sen aktiivista metaboliittia valdekoksin kulkeutui äidinmaitoon. Tästä johtuen lapsen saama annos oli suhteellisen pieni (noin 1 % äidin painon mukaan säädetystä annoksesta). Dynastat on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).



### Hedelmällisyys

Muiden tunnetusti syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden tavoin ei myöskään Dynastatin käyttöä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.1 ja 5.3).

Vaikutustavan perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttö voi viivästyttää tai estää munarakkuloiden repeämistä, mihin on liittynyt palautuvaa hedelmättömyyttä joillakin naisilla. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai joita tutkitaan hedelmättömyyden takia, on harkittava tulehduskipulääkkeiden, kuten Dynastatin, käytön lopettamista.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jos potilasta pyörryttää tai huimaa tai hän on unelias Dynastatin annon jälkeen, hänen ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisin Dynastatin haittavaikutus on pahoinvointi. Vakavimpia haittavaikutuksia esiintyy melko harvoin tai harvoin ja niitä voivat olla sydän- ja verisuonitapahtumat, kuten sydäninfarkti ja vakava hypotensio, samoin kuin yliherkkyysreaktiot, kuten anafylaksia, angioedeema ja vakavat ihoreaktiot. Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeen Dynastatia saaneilla potilailla on suurentunut riski saada haittavaikutuksia, kuten kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA), keuhkoveritulppa ja syvä laskimotukos, ks. kohdat 4.3 ja 5.1), syviä kirurgisia infektioita tai rintalastan leikkaushaavan paranemiskomplikaatioita.

#### Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin 28 lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaita hoidettiin parekoksibilla (n = 5 402). Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haitat on merkitty kohtaan ”tuntematon”, koska saatavilla olevista tiedoista ei voi määritellä niiden esiintymistiheyksiä. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-termistöä käyttäen kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<i>Tuntematon</i>
<u>Infektiot</u>				
	nielutulehdus , alveolaarinen osteitti	rintalastahaavan poikkeava seroosinen vuoto, haavainfektio		
<u>Veri ja imukudos</u>				
	leikkauksen jälkeinen anemia	trombosytopenia		
<u>Immuunijärjestelmä</u>				
			anafylaktoidin reaktio	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>				
	hypokalemia	hyperglykemia, anoreksia		

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> (≥ 1/10)	<i>Yleinen</i> (≥ 1/100, < 1/10)	<i>Melko harvinainen</i> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<i>Harvinainen</i> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<i>Tuntematon</i>
<u>Psyykkiset häiriöt</u>				
	agitaatio, unettomuus			
<u>Hermosto</u>				
	hypestesia, heittehuimaus	aivoverisuonihäiriö		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>				
		korvakipu		
<u>Sydän</u>				
		sydäninfarkti, bradykardia		verenkiertokollapsi, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia
<u>Verisuonisto</u>				
	hypertensio, hypotensio	hypertension paheneminen, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>				
	hengitysvajaus	keuhkoembolia		hengenahdistus
<u>Ruoansulatuselimistö</u>				
pahoinvointi	vatsakipu, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	maha- tai pohjukaissuolen haavauma, ruokatorven refluksitauti, suun kuivuminen, epänormaalit suolistoäänet	haimatulehdus, ruokatorvitulehdus, suun turpoaminen (perioraalinen turvotus)	
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>				
	kutina, voimakas hikoilu	mustelmat, ihottuma, nokkosrokko		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, kesivä ihotulehdus
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>				
	selkäkipu	nivelsärky		
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>				
	oliguria		akuutti munuaisten vajaatoiminta	munuaisten vajaatoiminta
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>				
	perifeerinen turvotus	voimattomuus, kipu pistoskohdassa, reaktio pistoskohdassa		yliherkkyysoireyhtymä, mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<i>Tuntematon</i>
<i>Tutkimukset</i>				
	suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren kreatiniinifosfokinaasiarvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, suurentunut ASAT, suurentunut ALAT, suurentunut veren ureatyyppiarvo		
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>				
		toimenpiteen jälkeinen (iho)komplikaatio		

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Valdekoksin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä, jota ei voida poissulkea parekoksibillakaan (ks. kohta 4.4). Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on lisäksi raportoitu seuraavia harvinaisia vakavia haittavaikutuksia eikä niitä voida poissulkea Dynastatin suhteen: bronkospasmi ja hepatiitti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Parekoksibin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat olleet samanlaisia kuin ne, joita on kuvattu myös parekoksibin suositeltuja annoksia käytettäessä.

Yliannoksen saaneelle potilaalle tulisi antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Valdekoksi ei poistu hemodialyysissä. Diureesista tai virtsan alkalisitaatiosta ei ehkä ole hyötyä, koska valdekoksi sitoutuu valkuaisaineisiin suuressa määrin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit, ATC-koodi: M01AH04

Parekoksibi on valdekoksin esiaste. Valdekoksi on selektiivinen COX-2:n estäjä kliinisissä annoksina.

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeeseen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihituleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-selektiiviset estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaaniin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Parekoksibia on käytetty usean tyyppisissä suuremmissa ja pienemmissä leikkauksissa. Dynastatin teho on osoitettu tutkimuksissa, jotka koskivat hammas-, gynekologisen (kohdunpoisto) ja ortopedisen (polvi- tai lonkkaproteesileikkaus) kirurgian sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksen aiheuttamaa kipua. Ensimmäinen havaittavissa oleva kipua lievittänyt vaikutus ilmeni 7–13 minuutissa, kliinisesti merkittävä kivunlievitys osoitettiin 23–39 minuutissa ja enimmäisvaikutus 2 tunnin kuluessa siitä, kun potilaille annettiin 40 mg Dynastatia kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen. 40 mg annoksen kipua lievittävän vaikutuksen aste oli verrattavissa 60 mg:aan ketorolaakkia lihaksensisäisesti tai 30 mg:aan ketorolaakkia laskimonsisäisesti. Kerta-annoksen jälkeisen kivunlievityksen kesto riippui annoksesta ja kliinisestä kipumallista ja vaihteli 6 tunnista yli 12 tuntiin.

#### Parekoksibin käyttö yli 3 päivän ajan

Useimmissa tutkimuksissa parekoksibin annon suunniteltu kesto oli enintään 3 päivää. Tulokset 3 satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joiden tutkimussuunnitelmat sallivat parekoksibihoidon yli 3 päivän ajan, yhdistettiin ja analysoitiin. Yhdistetyssä analyysissä oli mukana 676 potilasta, joista 318 sai lumelääkettä ja 358 parekoksibia. Parekoksibilla hoidetuista potilaista 317 sai parekoksibia enintään 4 päivää, 32 potilasta enintään 5 päivää ja vain 8 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 1 potilas 7 päivää tai kauemmin. Lumelääkettä saaneista potilaista 270 sai lumelääkettä enintään 4 päivää, 43 potilasta enintään 5 päivää ja vain 3 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 2 potilasta 7 päivää tai kauemmin. Nämä kaksi ryhmää olivat demografisilta ominaisuuksiltaan samankaltaisia. Hoidon keskimääräinen kesto (keskihajonta) oli 4,1 (0,4) päivää parekoksibiryhmässä ja 4,2 (0,5) päivää lumelääkeryhmässä; vaihteluväli oli 4–7 päivää parekoksibiryhmässä ja 4–9 päivää lumelääkeryhmässä. Haittatapahtumien ilmaantuminen parekoksibia 4–7 päivää (hoidon keston mediaani 4 päivää) saaneilla potilailla oli vähäistä 3. hoitopäivän jälkeen ja samanlaista kuin lumelääkkeellä.

#### Opioidien tarvetta vähentävä vaikutus

Ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille (n = 1050) annettiin Dynastatia aloitusannoksena 40 mg laskimoon ja sitten 20 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 72 tuntia. Lisäksi potilaat saivat tavanomaista hoitoa sekä täydentävää potilaan säätelystä opioidihoitoa. Opioidien käyttö väheni Dynastat-hoidolla toisena päivänä 7,2 mg:aa ja kolmantena päivänä 2,8 mg:aa (37 % ja 28 %). Opioidien käytön vähenemisen lisäksi havaittiin myös potilailla raportoiduissa opioidien haittaoireissa merkitsevä väheneminen. Kivun lievityksen lisäys osoitettiin pelkkään opioidi-hoitoon verrattuna. Lisätutkimukset muissakin kirurgisissa tilanteissa osoittivat samankaltaisia tuloksia. Saatavilla oleva tieto ei osoita vähempiä haittatapahtumia kun verrataan parekoksibin tai lumelääkkeen antoa yhdessä opioidien kanssa.

#### Ruoansulatuskanavan tutkimukset

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (7 vrk), joissa annettiin terveille nuorille ja iäkkäille ( $\geq 65$  v) tutkimushenkilöille Dynastatia, tähytyksessä havaittujen peptisten haavaumien tai eroosioiden ilmaantuvuus (5–21 %) - vaikka olikin suurempi kuin lumelääkkeellä (5–12 %) - oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin ilmaantuvuus ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneilla henkilöillä (66–90 %).

#### Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeistä turvallisuutta koskeneet tutkimukset

Tavanomaisen haittatapahtumaraportoinnin lisäksi kahdessa lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa on tutkittu riippumattoman asiantuntijaryhmän ennalta määrittelmiä tapahtumaluokkia. Tutkimuspotilaat saivat ensin parekoksibia vähintään 3 päivää ja sitten valdekoksibia suun kautta niin, että hoito kesti yhteensä 10–14 päivää. Kaikki potilaat saivat hoidon aikana tavanomaista kivunlievitystä.

Potilaat saivat näissä kahdessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa pientä asetyylisalisyylihapponnosta sekä ennen satunnaistamista että koko tutkimuksen ajan.

Ensimmäisessä sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimusta koskeneessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 311 potilaista sai ensin 40 mg parekoksibia laskimoon kahdesti vuorokaudessa vähintään 3 päivän ajan ja sitten 40 mg valdekoksibia kahdesti vuorokaudessa (parekoksibi-/valdekoksibiryhmä) ja 151 potilaista sai lumelääkettä/lumelääkettä 14 päivän ajan. Tutkimuksessa arvioitiin yhdeksää ennalta määriteltyä haittatapahtumaluokkaa (tromboemboliset sydän- ja verisuonitapahtumat, sydänpussitulehdus, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen ensi kertaa tai sen paheneminen, munuaisten vajaatoiminta/toimintahäiriö, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot, voimakkaat verenvuodot muualla kuin maha-suolikanavassa, infektiot, muut kuin infektiosta johtuvat keuhkokomplikaatiot ja kuolema). Kardiovaskulaaristen/tromboembolisten tapahtumien (sydäninfarkti, iskemia, aivoverisuonitapahtuma, syvä laskimotukos ja keuhkoembolia) ilmaantuvuus oli merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) suurempi parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä kuin lumelääke-/lumelääkeryhmässä sekä laskimonsisäisen hoitojakson aikana (2,2 % vs 0,0 %) että koko tutkimuksen aikana (4,8 % ja 1,3 %). Leikkaushaavan komplikaatioita (joista suurin osa koski rintalastan haavaa) todettiin enemmän parekoksibi-/valdekoksibihoidossa.

Toisessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa arvioitiin neljää ennalta määriteltyä tapahtumaluokkaa (kardiovaskulaariset/tromboemboliset tapahtumat; munuaisten toimintahäiriö/munuaisten vajaatoiminta; maha-suolikanavan yläosan haavauma/verenvuoto; leikkaushaavan komplikaatio). Potilaat satunnaistettiin 24 tunnin kuluessa sepelvaltimon ohitusleikkauksesta saamaan jotakin seuraavista hoidoista: aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) ( $n = 544$ ) 10 päivän hoitojakson loppuajan; lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen valdekoksibia suun kautta ( $n = 544$ ); tai lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen lumelääkettä suun kautta ( $n = 548$ ). Verrattuna lumelääke-/lumelääkeryhmään (0,5 %) parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä (2,0 %) todettiin merkitsevästi ( $p = 0,033$ ) enemmän kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia. Lumelääke-/valdekoksibihoidon liittyi myös enemmän tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia kuin lumehoiton, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kolme kuudesta tromboembolisesta sydän- ja verisuonitapahtumasta lumelääke-/valdekoksibiryhmässä ilmeni lumelääkehoidossa, jolloin nämä potilaat eivät saaneet valdekoksibia. Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä ilmeni ennalta määritellyistä haittatapahtumista eniten leikkaushaavan komplikaatioita, mukaan lukien syviä kirurgisia infektiota ja rintalastan haavan paranemiseen liittyviä tapahtumia.

Vaikuttavaa ainetta sisältäneet hoidot ja lumelääke eivät eronneet toisistaan merkitsevästi minkään muun ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen (munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot tai leikkaushaavan komplikaatiot).

#### Yleiskirurgiaa koskeneet turvallisuustutkimukset

Vaativia ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä ( $n = 1\,050$ ) koskeneessa laajassa tutkimuksessa puolet potilaista ( $n = 525$ ) sai aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) 10 päivän hoitojakson loppuajan. Puolet potilaista ( $n = 525$ ) sai ensin lumelääkettä laskimoon ja sitten lumelääkettä suun kautta. Yleiskirurgiankaan jälkeisessä käytössä parekoksibi/valdekoksibi ei eronnut lumelääkkeestä merkitsevästi kokonaisturvallisuusprofiililtaan, ei myöskään niiden neljän ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen, joita käytettiin edellä mainituista sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksista jälkimmäisessä.

#### Verihiutaletutkimukset

Eräässä pienten toistuvan annon tutkimusten sarjassa, johon osallistui terveitä nuoria ja iäkkäitä tutkimushenkilöitä, 20 mg tai 40 mg Dynastatia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut verihitaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoon lumelääkkeeseen verrattuna. Nuorilla tutkimushenkilöillä 40 mg Dynastatia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi asetyylisalisyylihapon välittämään verihitaleiden toiminnan estoon (ks. kohta 4.5).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon tai lihakseen injisoitu parekoksibi muuntuu nopeasti valdekoksibiksi, lääkkeen farmakologisesti vaikuttavaksi aineeksi, maksassa tapahtuvassa entsyymaattisessa hydrolyysissa.

### Imeytyminen

Dynastatin kerta-annoksia seuraava valdekoksibialtistus on sekä AUC-arvona että huippupitoisuutena ( $C_{max}$ ) mitattuna suurin piirtein lineaarinen kliinisillä annoksilla. Kun annostus on enintään 50 mg laskimoon tai 20 mg lihakseen kahdesti vuorokaudessa, AUC- ja  $C_{max}$ -arvot ovat lineaariset. Valdekoksibin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 4 vuorokauden kuluessa, kun annostelu oli kahdesti vuorokaudessa.

Kun parekoksibia annetaan 20 mg kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin  $C_{max}$  saavutetaan noin 30 minuutissa laskimonsisäisessä annossa ja noin 1 tunnin kuluttua lihaksensisäisessä annossa. Valdekoksibialtistus oli AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibialtistus oli AUC-arvon perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibin keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo oli lihaksensisäisen annon jälkeen pienempi kuin laskimoon annetun bolusannoksen jälkeen, mikä johtuu hitaammasta ekstravaskulaarisesta imeytymisestä lihaksensisäisen annon jälkeen. Näitä arvojen pientymisiä ei pidetty kliinisesti tärkeinä, koska valdekoksibin  $C_{max}$ -arvo on samaa luokkaa parekoksibin lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen.

### Jakautuminen

Valdekoksibin jakautumistilavuus on sen laskimonsisäisen annon jälkeen noin 55 litraa. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-prosenttisesti pitoisuusvälillä, joka saavutetaan suurimmalla suositusannoksella, 80 mg/vrk. Valdekoksibi, mutta ei parekoksibi, jakautuu laajalti erytrosyytteihin.

### Biotransformaatio

Parekoksibi muuntuu nopeasti ja lähes täydellisesti valdekoksibiksi ja propionihapoksi *in vivo*. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin 22 minuuttia. Valdekoksibi eliminoituu metaboloitumalla laajalti maksassa useita eri reittejä pitkin, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 3A4- ja CYP2C9-isoentsyymit ja sulfonamidiosan glukuronidaatio (noin 20 %). Ihmisen plasmasta on tunnistettu yksi COX-2-estäjänä aktiivinen valdekoksibin hydroksyloitunut (CYP-reitin kautta) metaboliitti. Se muodostaa noin 10 % valdekoksibin pitoisuudesta. Koska tämän metaboliitin pitoisuus on pieni, sillä ei oletettavasti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta silloin, kun parekoksibia annetaan hoitoannoksina.

### Eliminaatio

Valdekoksibi eliminoituu maksassa tapahtuvan metabolian kautta. Alle 5 % valdekoksibista kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Muuttumatonta parekoksibia ei todeta virtsasta lainkaan ja ulosteestakin vain erittäin vähäisiä määriä. Noin 70 % annoksesta kulkeutuu virtsaan inaktiivisina metaboliitteina. Valdekoksibin plasmapuhdistuma ( $CL_p$ ) on noin 6 l/h. Kun parekoksibia annetaan laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 8 tuntia.

### Iäkkäät

Dynastatia on annettu 335 iäkkäälle (65–96 vuotiaalle) potilaalle farmakokineettisissä ja hoitotutkimuksissa. Terveillä iäkkäillä tutkimushenkilöillä suun kautta annetun valdekoksibin puhdistuma pieneni, jolloin valdekoksibialtistus plasmassa suureni noin 40 % terveisiin nuoriin tutkimushenkilöihin verrattuna. Vakaan tilan valdekoksibialtistus plasmassa oli ruumiinpainoon suhteutettuna iäkkäillä naisilla 16 % suurempi kuin iäkkäillä miehillä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun Dynastatia annettiin 20 mg laskimoon eriasteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, plasma puhdistui parekoksibista nopeasti. Koska eliminaatio munuaisten kautta ei ole valdekoksibilla merkittävä reitti, sen puhdistuman ei todettu muuttuneen edes potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saivat dialyysihoidoa (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Kohtalainen maksan vajaatoiminta ei hidastanut parekoksibin muuntumisnopeutta valdekoksibiksi eikä vähentänyt muuntumista. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), hoito on aloitettava Dynastatin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannos on pienennettävä 40 mg:aan, koska valdekoksibialtistukset yli kaksinkertaistuvat (130 %) näillä potilailla. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu, minkä vuoksi Dynastatin käyttöä heille ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille silloin, kun parekoksibialtistus on ihmisen enimmäisaltistukseen verrattuna kaksinkertainen. Koirilla ja rotilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa systeemiset altistukset valdekoksibille (parekoksibin aktiiviselle metaboliitille) olivat kuitenkin noin 0,8-kertaiset verrattuna systeemiseen altistukseen iäkkäillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat suurinta suositeltua hoitoannosta 80 mg vuorokaudessa. Suurempiin annoksiin liittyi ihoinfektioiden paheneminen ja paranemisen hidastuminen; tämä vaikutus liittyy luultavasti COX-2-estoon.

Lisääntymistä koskevissa toksisuustutkimuksissa esiintyi implantaation jälkeisiä alkiokuolemia, resorptioita ja sikiön painonkehityksen hidastumista annoksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia kaniinitutkimuksissa. Parekoksibilla ei todettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

Parekoksibin vaikutuksia raskauden loppuvaiheessa ja pre- ja postnataalisissa vaiheissa ei ole arvioitu.

Kun imettäville rotille annettiin parekoksibia kerta-annoksena laskimoon, rintamaidosta osoitettiin parekoksibin, valdekoksibin ja valdekoksibin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia, jotka olivat samaa luokkaa kuin pitoisuudet emon plasmassa.

Parekoksibin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dinatriumvetyfosfaatti  
Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Dynastatia ja opioideja ei saa antaa samassa ruiskussa.

Jos käyttövalmiiksi saattamiseen käytetään Ringer-laktaatti-injektionestettä tai Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, parekoksibi sakkautuu liuksesta, joten näiden liuottimien käyttöä **ei** suositella.

Injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä **ei** suositella, koska siitä saatava liuos ei ole isotoninen.

Dynastatia ei saa injisoida laskimolinjaan, jonka kautta annetaan muita lääkevalmisteita. Huuhtelee laskimolinjaa ennen Dynastat-injektiota ja sen jälkeen riittävästi liuksella, joka tiedetään Dynastatin kanssa yhteensopivaksi (ks. kohta 6.6).

Injektiota laskimolinjaan, jonka kautta annetaan Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu kohdassa 6.6, ei suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuoksesta.

### 6.3 Kestoaika

Käyttövalmiiksi saattamattoman valmisteen kesto aika on 3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa eikä se saa jäätyä. Liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Näin ollen käyttövalmiiksi saatetun valmisteen enimmäiskestoajaksi on katsottava 24 tuntia. Injektiovalmisteisiin liittyy kuitenkin merkittävä mikrobiologisen infektion vaara ja siksi käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos nämä vaatimukset eivät täyty, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 12:tä tuntia 25 °C:ssa.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Tyypin I värittömästä lasista valmistettu injektio-pullo (5 ml), jossa on butyylikuminen suljin. Injektio-pullo on sinetöity purppuranpunaisella polypropyleenirepäsinsinetillä, joka on alumiinikorkin päällä.

Dynastat toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää 10 injektio-pulloa.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dynastat on saatettava käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Dynastat ei sisällä säilytysaineita. Käyttöönvalmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

#### Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten

Dynastatin käyttövalmiiksi saattamiseen hyväksyttävät liuottimet ovat:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektio-ta/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioneste
- injektio-/infusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

#### Käyttöönvalmistusmenetelmä

Käytä aseptista tekniikkaa kylmäkuivatun parekoksibin (parekoksibinatriumina) käyttövalmiiksi saattamisessa. Poista purppuranpunainen repäsinsinetti, joka suojaa 40 mg parekoksibi-injektio-pullon kumisulkimen keskiosaa. Vedä steriilin neulan avulla steriiliin ruiskuun 2 ml hyväksyttävää liuotinta ja työnnä neula kumisulkimen keskiosan läpi ja ruiskuta liuotin 40 mg:n injektio-pulloon. Liuota kuiva-aine kokonaan kääntelemällä injektio-pulloa hitaasti ja tarkista käyttövalmiiksi saatettu tuote ennen käyttöä. Vedä injektio-pullon koko sisältö ruiskuun kerta-antoa varten.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen nesteen pitää olla kirkas liuos. Tarkista ennen Dynastat-liuoksen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värjäytymistä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt tai samea tai jos siinä havaitaan hiukkasia. Dynastat on annettava 24 tunnin kuluessa käyttöönvalmistuksesta (ks. kohta 6.3) tai hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on isotoninen.



#### Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa

Kun Dynastat on saatettu käyttövalmiiksi hyväksyttävien liuottimien avulla, sen saa injisoida **vain** laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta annetaan seuraavia nesteitä:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injeksiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioneste
- injektio-/infusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/209/005

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.3.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.1.2012

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiokuiva-ainepullo: Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia (42,36 mg parekoksibinatriumia). Kun injektiokuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi, parekoksibin pitoisuus on 20 mg/ml. 2 ml käyttövalmiiksi saatettua injektiokuiva-ainetta sisältää 40 mg parekoksibia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, se sisältää noin 0,44 mmol natriumia injektiopulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine).  
Valkoinen tai lähes valkoinen injektiokuiva-aine.

Liuotin: kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille.

Selektiivisen syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositusannos on 40 mg laskimoon tai lihakseen ja sen jälkeen 20 mg tai 40 mg tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannosta 80 mg ei saa ylittää.

Koska COX-2-estäjiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Yli kolmen vuorokauden Dynastat-hoidosta on rajoitetusti kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1).

#### Opioidien samanaikainen käyttö

Parekoksibia voi käyttää yllä mainituilla annoksilla samanaikaisesti opioidien kanssa. Parekoksibia annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa määrätyn väliajoin kun taas opioideja annettiin tarvittaessa.

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse yleensä sovittaa iäkkäille potilaille ( $\geq 65$  vuotta). Jos kyseessä on kuitenkin iäkäs alle 50-kiloinen potilas, hoito on aloitettava Dynastatin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannosta pienennetään 40 mg:aan (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet  $\geq 10$ ), ei ole. Siksi sitä ei saa käyttää tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Annosta ei yleensä tarvitse sovittaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 5–6). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), Dynastat-hoito on aloitettava varovaisesti, käyttäen tavallista suositusannosta puolta pienempää annosta ja enimmäisvuorokausiannosta on pienennettävä 40 mg:aan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) tai potilailla, joilla saattaa olla taipumus nesteretentioon, parekoksibihoito on aloitettava pienimmällä suositetulla annoksella (20 mg) ja potilaan munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Farmakokinetiikan perusteella annosta ei tarvitse sovittaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min).

### Pediatriset potilaat

Parekoksibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi parekoksibin käyttöä näille potilaille ei suositella.

### Antotapa

Laskimonsisäinen bolusinjektio voidaan antaa nopeasti ja suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan. Lihaksensisäinen injektio tulisi antaa hitaasti syvälle lihakseen, ks. kohdasta 6.6 ohjeet käyttövalmiiksi saattamista varten.

Sakkautumista voi ilmetä, jos Dynastat yhdistetään johonkin liuokseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja siksi Dynastatia ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa käyttöönvalmistuksen tai injisoinnin aikana. Jos potilaalle annetaan saman laskimolinjan kautta jotakin muuta lääkevalmistetta, laskimolinjaa on huuhdeltava riittävästi yhteensopivaksi tiedetyllä liuoksella sekä ennen Dynastat-injektiota että sen jälkeen.

Hyväksyttävillä liuottimilla käyttövalmiiksi saatetun Dynastatin saa injisoida **vain** laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta potilas saa seuraavia liuoksia:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioneste
- injektio-/infusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Injektiota laskimolinjaan, jonka kautta annetaan Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu edellä, ei suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuoksesta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anamneesissa jokin vakava allerginen lääkereaktio, erityisesti ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme tai tiedossa oleva sulfonamidilyherkkyys (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppeja nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2-estäjien, käytön jälkeen.

Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥10).

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).

Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeisen kivun hoito (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Dynastatia on tutkittu hammas-, ortopedisessä ja gynekologisessa (pääasiassa kohdunpoistoissa) kirurgiassa sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksissa. Kokemusta muuntyyppisistä leikkauksista, kuten gastrointestinaalisesta tai urologisesta kirurgiasta, on rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

Muita antotapoja kuin i.v. tai i.m. (esim. intra-artikulaarinen, intratekaalinen) ei ole tutkittu eikä niitä pidä käyttää.

Koska suuret annokset parekoksibia, muita COX-2-estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, parekoksibipotilaita on seurattava annoksen suurentamisen jälkeen, ja jos tehon lisäystä ei todeta, harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.2). Kliininen kokemus Dynastat-hoidosta yli kolmen päivän ajan on vähäistä (ks. kohta 5.1).

Jos jonkin seuraavassa kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

##### Sydän- ja verisuonitapahtumat

COX-2-estäjien pitkäaikaiskäyttöön on yhdistetty suurentunut riski saada haitallisia sydän- ja verisuonitapahtumia ja tromboottisia tapahtumia. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty. Myöskään suurentuneeseen riskiin liittyvän hoidon tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Parekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

Jos saadaan kliinistä näyttöä tällaisen potilaan spesifisten kliinisten oireiden pahenemisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava parekoksibihoidon lopettamista. Dynastatin käyttöä muissa kardiovaskulaarisissa revaskularisaatiotoimenpiteissä kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksissa ei ole tutkittu. Muita kuin sepelvaltimon ohitusleikkauksen tyyppisiä leikkauksia koskeneissa leikkaustutkimuksissa oli mukana ainoastaan potilaita, joiden ASA-luokka (American Society of Anaesthesiology) oli I–III.

##### Asetyyylisalisyylihappo ja muut NSAID-lääkkeet

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituteisiin. Siksi verihituteiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava parekoksibin ja varfariinin ja muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä (ks. kohta 4.5). Parekoksibin ja muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kuin asetyyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Dynastat saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit (ks. kohta 5.1). Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu pehmytkudosisinfektioiden pahenemista ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä ja Dynastatin ei-kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3). Leikkaushaavaa on seurattava tarkoin infektion merkkien varalta leikkauspotilailla, jotka saavat Dynastatia.

#### Ruoansulatuskanava

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto, tai potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden luokkaan liittyy myös maha-suolikanavan komplikaatioiden lisääntymistä, kun niiden kanssa samaan aikaan käytetään glukokortikoideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, muita verihutiuleiden toimintaa estäviä lääkkeitä, muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä tai jos potilas nauttii alkoholia. Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos parekoksibia otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

#### Ihoreaktiot

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (joskus kuolemaan johtaneita). Lisäksi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) hoidetuilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu kuolemaan johtaneita toksisia epidermaalaisia nekrolyyseyjä, eikä niitä voida poissulkea myöskään parekoksibilla (ks. kohta 4.8). Parekoksibialtistuksen yhteydessä voi ilmetä DRESS-oireyhtymä, mikä perustuu siihen, että selekoksibi- ja valdekoksibialtistuksen yhteydessä on raportoitu muita vakavia ihoreaktioita. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Lääkärin on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin hoitoon mahdollisesti liittyvien vakavien ihoreaktioiden havaitsemiseksi, esimerkiksi lisäävä potilaan seurantaa. Potilasta on kehoitettava ilmoittamaan mahdollisista iho-oireistaan lääkäriin heti.

Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä. Ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin, myös COX-2-selektiivisiin estäjiin, sekä muihin lääkevalmisteisiin tiedetään liittyvän vakavia ihoreaktioita. Raportoitujen vakavien ihoreaktioiden määrä näyttää kuitenkin olevan suurempi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) kuin muilla COX-2-selektiivisillä estäjillä. Ihoreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on anamneesissa sulfonamidiallergia (ks. kohta 4.3). Vakavia ihoreaktioita saattaa esiintyä myös potilailla, joilla ei ole anamneesissa sulfonamidiallergiaa.

#### Yliherkkyys

Valdekoksibilla ja parekoksibilla on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu yliherkkyysreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. kohta 4.8). Osa näistä reaktioista on ilmennyt potilailla, joille sulfonamidit ovat jo joskus aiemmin aiheuttaneet allergiatyyppisiä reaktioita (ks. kohta 4.3). Parekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä yliherkkyydestä.

Parekoksibilla on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu nopeasti parekoksibin annon jälkeen esiintyneitä vaikeita hypotensiotapauksia. Osassa tapauksia muita anafylaktisia oireita ei ole esiintynyt. Vaikeaa hypotensiota on valmistauduttava hoitamaan.

#### Nesteretentio, edeema, munuaiset

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, joillakin parekoksibia käyttäneillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Siksi parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ongelmia sydämen toiminnassa, edeemaa tai muita sairauksia, jotka altistavat nesteretentiolle tai jotka pahenevat nesteretention takia. Varovaisuus on tarpeen myös

diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa. Jos tällaisten potilaiden tilassa ilmenee kliinisiä merkkejä huonontumisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, parekoksibihoidon keskeyttäminen mukaan lukien.

Markkinoille tulon jälkeen parekoksibia saaneilla potilailla on ilmoitettu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Koska prostaglandiinisynteesin esto voi heikentää munuaisten toimintaa ja aiheuttaa nesteretentiota, varovaisuutta on noudatettava Dynastatin annossa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2), hypertensio tai häiriintynyt sydämen tai maksan toiminta tai jokin muu nesteretentiolle altistava tila.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastat-hoito aloitetaan potilaille, jotka kärsivät elimistön kuivumisesta. Tällöin on suositeltavaa nesteyttää potilas ennen kuin Dynastat-hoito aloitetaan.

#### Hypertensio

Kuten myös kaikki muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, myös parekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmaantumisen tai pahentaa potilaalla jo olevaa hypertensiota. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Parekoksibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohonnut verenpaine. Verenpainetta on seurattava tarkasti parekoksibihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan. Jos verenpaine nousee merkittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

#### Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastatia käytetään potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9) (ks. kohta 4.2).

#### Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa lisää verenvuodon riskiä. Oraalisia antikoagulantteja ovat varfariini-/kumariinityypiset ja uudet oraaliset antikoagulantit (esim. apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani) (ks. kohta 4.5).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Antikoagulanttihoitoa on seurattava, erityisesti Dynastat-hoidon parina ensimmäisenä päivänä sellaisilla potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut tällaisilla potilailla. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti muutaman ensimmäisen päivän aikana parekoksibihoidon aloittamisen tai parekoksibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4).

Dynastat ei vaikuttanut asetyylisalisyylihapon välittämään verihituleiden aggregaation estoon tai vuotoaikoihin. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että Dynastatia voidaan antaa yhdessä pienen ( $\leq 325$  mg) asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa. Kuten muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa parekoksibin ja pieniannoksen asetyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään parekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Parekoksibin ja hepariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut hepariinin farmakodynamiikkaan (aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan) verrattuna pelkkään hepariiniin.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX 2:n estäjien, aikaansaama prostaglandiinien esto voi heikentää angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenoistolääkkeiden vaikutusta. Tähän yhteisvaikutukseen on kiinnitettävä huomiota potilailla, jotka saavat parekoksibia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenoistolääkkeiden kanssa.

lääkällä, dehydroituneilla (mukaan lukien nesteenoistolaäkitystä saavat) tai heikentyneen munuaistoiminnan omaavilla potilailla ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien selektiiviset COX 2:n estäjät) samanaikainen anto ACE:n estäjien tai angiotensiini-II:n salpaajien kanssa saattaa heikentää ennestään heikkoa munuaisten toimintaa, mahdollisesti jopa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia.

Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaisten toiminnan seurannan tarve on arvioitava lääkkeiden samanaikaisen annon alkaessa ja ajoittain sen jälkeen.

On esitetty, että ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen anto siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa lisää kahden viimeksi mainitun munuaistoksista vaikutusta johtuen NSAID-lääkkeiden vaikutuksesta munuaisten prostaglandiineihin. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos potilas saa samanaikaisesti parekoksibia ja jotakin näistä lääkevalmisteista.

Dynastatia voi antaa samanaikaisesti opioidien kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa samanaikaisesti annettu parekoksibi vähensi tarvittavaa opioidiannosta merkitsevästi.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) farmakokinetiikkaan

Parekoksibi hydrolysoituu nopeasti vaikuttavaksi aineekseen valdekoksibiksi. Ihmisellä tehdyt tutkimukset osoittavat, että valdekoksibin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4- ja 2C9-isoentsyymien kautta.

Plasma-altistus (AUC ja  $C_{max}$ ) valdekoksibille lisääntyi (62 % ja 19 %) flukonatsolin (pääasiassa CYP2C9-estäjä) samanaikaisessa annossa. Tämä osoittaa, että parekoksibin annosta on pienennettävä potilailla, jotka saavat flukonatsolihoitoa.

Plasma-altistus (AUC ja  $C_{max}$ ) valdekoksibille lisääntyi (38 % ja 24 %) ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) samanaikaisessa annossa. Annostusta ei kuitenkaan yleensä tarvitse sovittaa potilailla, jotka saavat ketokonatsolia.

Entsyymi-induktion vaikutusta ei ole tutkittu. Valdekoksibin metabolia voi lisääntyä, jos sen kanssa annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoivia lääkeaineita, kuten rifampisiinia, fenytoiinia, karbamatsipiinia tai deksametasonia.

#### Parekoksibin (tai sen aktiivisen metaboliitin valdekoksibin) vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Valdekoksibihoito (40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan) kolminkertaisti dekstrometorfaanin (CYP2D6-substraatti) pitoisuudet plasmassa. Siksi varovaisuutta on noudatettava, jos Dynastatia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n kautta ja joilla on kapea terapeuttilinen alue (esim. flekainidi, propafenoni, metoprololi).

Plasma-altistus 40 mg:lla omepratsolia (CYP2C19-substraatti) kerran vuorokaudessa suureni 46 % sen jälkeen, kun valdekoksibia annettiin 40 mg kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan; sen sijaan valdekoksibialtistus plasmassa ei muuttunut. Nämä tulokset osoittavat, että vaikka valdekoksibi ei metaboloidukaan CYP2C19:n välityksellä, se saattaa estää tätä isoentsyymiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava, kun Dynastatia annetaan CYP2C19-substraateiksi tiedettyjen lääkevalmisteiden (esim. fenytoiinin, diatsepaamin tai imipramiinin) kanssa.

Kahdessa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, joissa nivelreumapotilaille annettiin viikottain vakioannos metotreksaattia (5–20 mg/viikko, kerta-annoksena suun kautta tai lihaksensisäisesti), suun kautta annettu valdekoksibi (10 mg kahdesti vuorokaudessa tai 40 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutti vähän tai ei vaikuttanut ollenkaan metotreksaatin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun metotreksaattia annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, sillä NSAID-lääkkeiden anto voi johtaa metotreksaatin

suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Metotreksaattiin liittyvän toksisuuden riittävää seuranta on kuitenkin harkittava, kun parekoksibia ja metotreksaattia annetaan samanaikaisesti.

Valdekoksin ja litiumin samanaikainen anto pienensi merkittävästi litiumin seerumipuhdistumaa (25 %) ja munuaispuhdistumaa (30 %) niin, että seerumialtistus oli 34 % suurempi kuin pelkällä litiumilla. Litiumin pitoisuutta seerumissa on seurattava tarkoin, kun hoito parekoksibilla aloitetaan tai sitä muutetaan potilailla, jotka saavat litiumia.

Valdekoksin samanaikainen anto glibenklamidin (CYP3A4-substraatti) kanssa ei vaikuttanut glibenklamidin farmakokinetiikkaan (altistus) eikä farmakodynamiikkaan (verensokeri ja insuliinitasot).

#### Injisoitavat anesteetit

Kun potilaalle annettiin 40 mg parekoksibia laskimoon ja samanaikaisesti propofolia (CYP2C9-substraatti) tai midatsolaamia (CYP3A4-substraatti), samanaikainen anto ei vaikuttanut laskimoon annetun propofolin tai laskimoon annetun midatsolaamin farmakokinetiikkaan (metaboliaan ja altistukseen) tai farmakodynamiikkaan (EEG-vaikutukset, psykomotoriset testit ja herääminen nukutuksesta). Samanaikainen valdekoksin anto ei myöskään vaikuttanut kliinisesti merkittävästi suun kautta annetun midatsolaamin CYP3A4-välitteiseen metaboliaan maksassa eikä suolistossa. Laskimonsisäisen 40 mg parekoksin anto ei vaikuttanut merkittävästi laskimonsisäisen fentanyylin tai laskimonsisäisen alfentaniilin (CYP3A4-substraatteja) farmakokinetiikkaan.

#### Inhaloitavat anesteetit

Erillisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kirurgiaa koskeneissa tutkimuksissa, joissa parekoksibia annettiin ennen leikkausta, ei saatu näyttöä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista potilailla, jotka saivat parekoksibia ja inhalaatioanesteetteina käytettäviä typpioksiduulia (ilokaasua) ja isofluraania (ks. kohta 5.1).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Parekoksin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, jos sitä annetaan viimeisen raskauskolmanneksen aikana, koska kuten muutkin prostaglandiinia tunnetusti estävät lääkevalmisteet, se saattaa aiheuttaa valtimotiehyen (ductus arteriosus) ennenaikaisen sulkeutumisen tai kohdun inertiaa (ks. kohdat 4.3, 5.1 ja 5.3).

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöitä, mikä voi johtaa lapsiveden määrän vähenemiseen tai vaikeissa tapauksissa lapsiveden niukkuuteen. Tällaiset vaikutukset voivat ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ne ovat tavallisesti palautuvia. Ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä käyttävien raskaana olevien naisten lapsiveden määrää on seurattava tarkoin.

Dynastat on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Riittäviä tutkimustietoja parekoksin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole. Prostaglandiinisynteesin inhiboituminen voi kuitenkin vaikuttaa raskauteen haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat suurentuneeseen keskenmenovaaraan, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoreita käytetään varhaisraskauden aikana. Eläimillä prostaglandiinin synteesin inhibiittorien, kuten parekoksin, annon on osoitettu aiheuttavan enemmän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä lisääntynyttä alkio- ja sikiökuolleisuutta (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Dynastatia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

### Imetys

Kun imettäville naisille keisarileikkauksen jälkeen annettiin yksi annos parekoksibia, suhteellisen pieni määrä parekoksibia ja sen aktiivista metaboliittia valdekoksin kulkeutui äidinmaitoon. Tästä



johtuen lapsen saama annos oli suhteellisen pieni (noin 1 % äidin painon mukaan säädetystä annoksesta). Dynastat on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Muiden tunnetusti syklo-oksigenaasi-/prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden tavoin ei myöskään Dynastatin käyttöä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.1 ja 5.3).

Vaikutustavan perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttö voi viivästyttää tai estää munarakkuloiden repeämistä, mihin on liittynyt palautuvaa hedelmättömyyttä joillakin naisilla. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai joita tutkitaan hedelmättömyyden takia, on harkittava tulehduskipulääkkeiden, kuten Dynastatin, käytön lopettamista.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Jos potilasta pyörryttää tai huimaa tai hän on unelias Dynastatin annon jälkeen, hänen ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisin Dynastatin haittavaikutus on pahoinvointi. Vakavimpia haittavaikutuksia esiintyy melko harvoin tai harvoin ja niitä voivat olla sydän- ja verisuonitapahtumat, kuten sydäninfarkti ja vakava hypotensio, samoin kuin yliherkkyysreaktiot, kuten anafylaksia, angioedeema ja vakavat ihoreaktiot. Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeen Dynastatia saaneilla potilailla on suurentunut riski saada haittavaikutuksia, kuten kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia (mukaan lukien sydäninfarkti, aivohalvaus/ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA), keuhkoveritulppa ja syvä laskimotukos, ks. kohdat 4.3 ja 5.1), syviä kirurgisia infektioita tai rintalastan leikkaushaavan paranemiskomplikaatioita.

##### Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin 28 lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaita hoidettiin parekoksibilla (n = 5 402). Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haitat on merkitty kohtaan ”tuntematon”, koska saatavilla olevista tiedoista ei voi määrittellä niiden esiintymistiheyksiä. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-termistöä käyttäen kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )	<i>Tuntematon</i>
<u>Infektiot</u>				
	nielutulehdus, alveolaarinen osteiitti	rintalastahaavan poikkeava seroosinen vuoto, haavainfektio		
<u>Veri ja imukudos</u>				
	leikkauksen jälkeinen anemia	trombosytopenia		
<u>Immuunijärjestelmä</u>				
			anafylaktoidinen reaktio	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>				
	hypokalemia	hyperglykemia, anoreksia		

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>Yleinen</i> ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	<i>Melko harvinainen</i> ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	<i>Harvinainen</i> ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )	<i>Tuntematon</i>
<u><i>Psyykkiset häiriöt</i></u>				
	agitaatio, unettomuus			
<u><i>Hermosto</i></u>				
	hypestesia, heitehuimaus	aivoverisuonihäiriö		
<u><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></u>				
		korvakipu		
<u><i>Sydän</i></u>				
		sydäninfarkti, bradykardia		verenkiertokollapsi, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia
<u><i>Verisuonisto</i></u>				
	hypertensio, hypotensio	hypertension paheneminen, ortostaattinen hypotensio		
<u><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></u>				
	hengitysvajaus	keuhkoembolia		hengenahdistus
<u><i>Ruoansulatuselimistö</i></u>				
pahoinvointi	vatsakipu, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	maha- tai pohjukaissuolen haavauma, ruokatorven refluksitauti, suun kuivuminen, epänormaalit suolistoäänet	haimatulehdus , ruokatorvitulehdus, suun turpoaminen (perioraalinen turvotus)	
<u><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></u>				
	kutina, voimakas hikoilu	mustelmat, ihottuma, nokkosrokko		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, kesivä ihotulehdus
<u><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></u>				
	selkäkipu	nivelsärky		
<u><i>Munuaiset ja virtsatie</i></u>				
	oliguria		akuutti munuaisten vajaatoiminta	munuaisten vajaatoiminta
<u><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></u>				
	perifeerinen turvotus	voimattomuus, kipu pistoskohdassa, reaktio pistoskohdassa		yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema

<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys</b>				
<i>Hyvin yleinen</i> (≥ 1/10)	<i>Yleinen</i> (≥ 1/100, < 1/10)	<i>Melko harvinainen</i> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<i>Harvinainen</i> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<i>Tuntematon</i>
<i>Tutkimukset</i>				
	suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren kreatiniinifosfokinaasiarvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenasiarvo, suurentunut ASAT, suurentunut ALAT, suurentunut veren ureatyyppiarvo		
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>				
		toimenpiteen jälkeinen (iho)komplikaatio		

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Valdekoksin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu toksista epidermaalista nekrolyysiä, jota ei voida poissulkea parekoksiibilakaan (ks. kohta 4.4). Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on lisäksi raportoitu seuraavia harvinaisia vakavia haittavaikutuksia eikä niitä voida poissulkea Dynastatin suhteen: bronkospasmi ja hepatiitti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Parekoksin yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat olleet samanlaisia kuin ne, joita on kuvattu myös parekoksin suositeltuja annoksia käytettäessä.

Yliannoksen saaneelle potilaalle tulisi antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Valdekoksiini ei poistu hemodialyysissä. Diureesista tai virtsan alkalisuudesta ei ehkä ole hyötyä, koska valdekoksiini sitoutuu valkuaisaineisiin suuressa määrin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit, ATC-koodi: M01AH04

Parekoksiini on valdekoksin esiaste. Valdekoksiini on selektiivinen COX-2:n estäjä kliinisissä annoksina.

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeeseen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen

paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihituleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-selektiiviset estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasykliinin muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaaniin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu.

Parekoksibia on käytetty usean tyyppisissä suuremmissa ja pienemmissä leikkauksissa. Dynastatin teho on osoitettu tutkimuksissa, jotka koskivat hammas-, gynekologisen (kohdunpoisto) ja ortopedisen (polvi- tai lonkkaproteesileikkaus) kirurgian sekä sepelvaltimon ohitusleikkauksen aiheuttamaa kipua. Ensimmäinen havaittavissa oleva kipua lievittänyt vaikutus ilmeni 7–13 minuutissa, kliinisesti merkittävä kivunlievitys osoitettiin 23–39 minuutissa ja enimmäisvaikutus 2 tunnin kuluessa siitä, kun potilaille annettiin 40 mg Dynastatia kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen. 40 mg annoksen kipua lievittävän vaikutuksen aste oli verrattavissa 60 mg:aan ketorolaakkia lihaksensisäisesti tai 30 mg:aan ketorolaakkia laskimonsisäisesti. Kerta-annoksen jälkeisen kivunlievityksen kesto riippui annoksesta ja kliinisestä kipumallista ja vaihteli 6 tunnista yli 12 tuntiin.

#### Parekoksibin käyttö yli 3 päivän ajan

Useimmissa tutkimuksissa parekoksibin annon suunniteltu kesto oli enintään 3 päivää. Tulokset 3 satunnaistetusta lumekontrolloidusta tutkimuksesta, joiden tutkimussuunnitelmat sallivat parekoksibihoidon yli 3 päivän ajan, yhdistettiin ja analysoitiin. Yhdistetyssä analyysissä oli mukana 676 potilasta, joista 318 sai lumelääkettä ja 358 parekoksibia. Parekoksibilla hoidetuista potilaista 317 sai parekoksibia enintään 4 päivää, 32 potilasta enintään 5 päivää ja vain 8 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 1 potilas 7 päivää tai kauemmin. Lumelääkettä saaneista potilaista 270 sai lumelääkettä enintään 4 päivää, 43 potilasta enintään 5 päivää ja vain 3 potilasta sai hoitoa pisimmillään 6 päivää ja 2 potilasta 7 päivää tai kauemmin. Nämä kaksi ryhmää olivat demografisilta ominaisuuksiltaan samankaltaisia. Hoidon keskimääräinen kesto (keskihajonta) oli 4,1 (0,4) päivää parekoksibiryhmässä ja 4,2 (0,5) päivää lumelääkeryhmässä; vaihteluväli oli 4–7 päivää parekoksibiryhmässä ja 4–9 päivää lumelääkeryhmässä. Haittatahtumien ilmaantuminen parekoksibia 4–7 päivää (hoidon keston mediaani 4 päivää) saaneilla potilailla oli vähäistä 3. hoitopäivän jälkeen ja samanlaista kuin lumelääkkeellä.

#### Opioidien tarvetta vähentävä vaikutus

Ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille (n = 1050) annettiin Dynastatia aloitusannoksena 40 mg laskimoon ja sitten 20 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 72 tuntia. Lisäksi potilaat saivat tavanomaista hoitoa sekä täydentävää potilaan säätelystä opioidihoitoa. Opioidien käyttö väheni Dynastat-hoidolla toisena päivänä 7,2 mg:aa ja kolmantena päivänä 2,8 mg:aa (37 % ja 28 %). Opioidien käytön vähenemisen lisäksi havaittiin myös potilailla raportoiduissa opioidien haittaoireissa merkitsevä väheneminen. Kivun lievityksen lisäys osoitettiin pelkkään opioidi-hoitoon verrattuna. Lisätutkimukset muissakin kirurgisissa tilanteissa osoittivat samankaltaisia tuloksia. Saatavilla oleva tieto ei osoita vähempiä haittatahtumia kun verrataan parekoksibin tai lumelääkkeen antoa yhdessä opioidien kanssa.

#### Ruoansulatuskanavan tutkimukset

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (7 vrk), joissa annettiin terveille nuorille ja iäkkäille ( $\geq 65$  v) tutkimushenkilöille Dynastatia, tähytyksessä havaittujen peptisten haavaumien tai eroosioiden ilmaantuvuus (5–21 %) - vaikka olikin suurempi kuin lumelääkkeellä (5–12 %) - oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin ilmaantuvuus ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneilla henkilöillä (66–90 %).

#### Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeistä turvallisuutta koskeneet tutkimukset

Tavanomaisen haittatahtumaraportoinnin lisäksi kahdessa lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa on tutkittu riippumattoman asiantuntijaryhmän ennalta määrittelemiä tapahtumaluokkia. Tutkimuspotilaat saivat ensin parekoksibia vähintään 3 päivää ja sitten

valdekoksibia suun kautta niin, että hoito kesti yhteensä 10–14 päivää. Kaikki potilaat saivat hoidon aikana tavanomaista kivunlievitystä.

Potilaat saivat näissä kahdessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa pientä asetyylihalidilijainpitoisuutta sekä ennen satunnaistamista että koko tutkimuksen ajan.

Ensimmäisessä sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimusta koskeneessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 311 potilaista sai ensin 40 mg parekoksibia laskimoon kahdesti vuorokaudessa vähintään 3 päivän ajan ja sitten 40 mg valdekoksibia kahdesti vuorokaudessa (parekoksibi-/valdekoksibiryhmä) ja 151 potilaista sai lumelääkettä/lumelääkettä 14 päivän ajan. Tutkimuksessa arvioitiin yhdeksää ennalta määriteltyä haittatapahtumaluokkaa (tromboemboliset sydän- ja verisuonitapahtumat, sydänpussitulehdus, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen ensi kertaa tai sen paheneminen, munuaisten vajaatoiminta/toimintahäiriö, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot, voimakkaat verenvuodot muualla kuin maha-suolikanavassa, infektiot, muut kuin infektiosta johtuvat keuhkokomplikaatiot ja kuolema). Kardiovaskulaaristen/tromboembolisten tapahtumien (sydäninfarkti, iskemia, aivoverisuonitapahtuma, syvä laskimotukos ja keuhkoembolia) ilmaantuvuus oli merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) suurempi parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä kuin lumelääke-/lumelääkeryhmässä sekä laskimonsisäisen hoitojakson aikana (2,2 % vs 0,0 %) että koko tutkimuksen aikana (4,8 % ja 1,3 %). Leikkaushaavan komplikaatioita (joista suurin osa koski rintalastan haavaa) todettiin enemmän parekoksibi-/valdekoksibihoidossa.

Toisessa sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksessa arvioitiin neljää ennalta määriteltyä tapahtumaluokkaa (kardiovaskulaariset/tromboemboliset tapahtumat; munuaisten toimintahäiriö/munuaisten vajaatoiminta; maha-suolikanavan yläosan haavauma/verenvuoto; leikkaushaavan komplikaatio). Potilaat satunnaistettiin 24 tunnin kuluessa sepelvaltimon ohitusleikkauksesta saamaan jotakin seuraavista hoidoista: aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) ( $n = 544$ ) 10 päivän hoitojakson loppuajan; lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen valdekoksibia suun kautta ( $n = 544$ ); tai lumelääkettä laskimoon ja sen jälkeen lumelääkettä suun kautta ( $n = 548$ ). Verrattuna lumelääke-/lumelääkeryhmään (0,5 %) parekoksibi-/valdekoksibiryhmässä (2,0 %) todettiin merkitsevästi ( $p = 0,033$ ) enemmän kardiovaskulaarisia/tromboembolisia tapahtumia. Lumelääke-/valdekoksibihoitoon liittyi myös enemmän tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia kuin lumehoitoon, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kolme kuudesta tromboembolisesta sydän- ja verisuonitapahtumasta lumelääke-/valdekoksibiryhmässä ilmeni lumelääkehoidossa, jolloin nämä potilaat eivät saaneet valdekoksibia. Kaikissa kolmessa hoitoryhmässä ilmeni ennalta määritellyistä haittatapahtumista eniten leikkaushaavan komplikaatioita, mukaan lukien syviä kirurgisia infektiota ja rintalastan haavan paranemiseen liittyviä tapahtumia.

Vaikuttavaa ainetta sisältäneet hoidot ja lumelääke eivät eronneet toisistaan merkitsevästi minkään muun ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen (munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta, maha-suolikanavan yläosan haavakomplikaatiot tai leikkaushaavan komplikaatiot).

#### Yleiskirurgiaa koskeneet turvallisuustutkimukset

Vaativia ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä ( $n = 1\,050$ ) koskeneessa laajassa tutkimuksessa puolet potilaista ( $n = 525$ ) sai aloitusannoksena 40 mg parekoksibia laskimoon, sitten 20 mg parekoksibia laskimoon 12 tunnin välein vähintään 3 päivän ajan ja tämän jälkeen valdekoksibia suun kautta (20 mg 12 tunnin välein) 10 päivän hoitojakson loppuajan. Puolet potilaista ( $n = 525$ ) sai ensin lumelääkettä laskimoon ja sitten lumelääkettä suun kautta. Yleiskirurgiankaan jälkeisessä käytössä parekoksibi/valdekoksibi ei eronnut lumelääkkeestä merkitsevästi kokonaisturvallisuusprofiililtaan, ei myöskään niiden neljän ennalta määritellyn tapahtumaluokan suhteen, joita käytettiin edellä mainituista sepelvaltimon ohitusleikkaustutkimuksista jälkimmäisessä.

#### Verihiutaleetutkimukset

Eräässä pienten toistuvan annon tutkimusten sarjassa, johon osallistui terveitä nuoria ja iäkkäitä tutkimushenkilöitä, 20 mg tai 40 mg Dynastatia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut verihiutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoon lumelääkkeeseen verrattuna. Nuorilla tutkimushenkilöillä 40 mg

Dynastatia kahdesti vuorokaudessa ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi asetyylisalisyylihapon välittämään verihituleiden toiminnan estoon (ks. kohta 4.5).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon tai lihakseen injisoitu parekoksibi muuntuu nopeasti valdekoksibiksi, lääkkeen farmakologisesti vaikuttavaksi aineeksi, maksassa tapahtuvassa entsyymaattisessa hydrolyysissa.

### Imeytyminen

Dynastatin kerta-annoksia seuraava valdekoksibialtistus on sekä AUC-arvona että huippupitoisuutena ( $C_{\max}$ ) mitattuna suurin piirtein lineaarinen kliinisillä annoksilla. Kun annostus on enintään 50 mg laskimoon tai 20 mg lihakseen kahdesti vuorokaudessa, AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot ovat lineaariset. Valdekoksibin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 4 vuorokauden kuluessa, kun annostelu oli kahdesti vuorokaudessa.

Kun parekoksibia annetaan 20 mg kerta-annoksena laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin  $C_{\max}$  saavutetaan noin 30 minuutissa laskimonsisäisessä annossa ja noin 1 tunnin kuluttua lihaksensisäisessä annossa. Valdekoksibialtistus oli AUC- ja  $C_{\max}$ -arvojen perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibialtistus oli AUC-arvon perusteella samaa luokkaa sekä laskimon- että lihaksensisäisen annon jälkeen. Parekoksibin keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo oli lihaksensisäisen annon jälkeen pienempi kuin laskimoon annetun bolusannoksen jälkeen, mikä johtuu hitaammasta ekstravaskulaarisesta imeytymisestä lihaksensisäisen annon jälkeen. Näitä arvojen pientymisiä ei pidetty kliinisesti tärkeinä, koska valdekoksibin  $C_{\max}$ -arvo on samaa luokkaa parekoksibin lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen.

### Jakautuminen

Valdekoksibin jakautumistilavuus on sen laskimonsisäisen annon jälkeen noin 55 litraa. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 98-prosenttisesti pitoisuusvälillä, joka saavutetaan suurimmalla suositusannoksella, 80 mg/vrk. Valdekoksibi, mutta ei parekoksibi, jakautuu laajalti erytrosyytteihin.

### Biotransformaatio

Parekoksibi muuntuu nopeasti ja lähes täydellisesti valdekoksibiksi ja propionihapoksi *in vivo*. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin 22 minuuttia. Valdekoksibi eliminoituu metaboloitumalla laajalti maksassa useita eri reittejä pitkin, mukaan lukien sytokromi P450 (CYP) 3A4- ja CYP2C9-isoentsyymit ja sulfonamidiosan glukuronidaatio (noin 20 %). Ihmisen plasmasta on tunnistettu yksi COX-2-estäjänä aktiivinen valdekoksibin hydroksyloitunut (CYP-reitin kautta) metaboliitti. Se muodostaa noin 10 % valdekoksibin pitoisuudesta. Koska tämän metaboliitin pitoisuus on pieni, sillä ei oletettavasti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta silloin, kun parekoksibia annetaan hoitoannoksina.

### Eliminaatio

Valdekoksibi eliminoituu maksassa tapahtuvan metabolian kautta. Alle 5 % valdekoksibista kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Muuttumatonta parekoksibia ei todeta virtsasta lainkaan ja ulosteestakin vain erittäin vähäisiä määriä. Noin 70 % annoksesta kulkeutuu virtsaan inaktiivisina metaboliitteina. Valdekoksibin plasmapuhdistuma ( $CL_p$ ) on noin 6 l/h. Kun parekoksibia annetaan laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 8 tuntia.

### Iäkkäät

Dynastatia on annettu 335 iäkkäälle (65–96 vuotiaalle) potilaalle farmakokineettisissä ja hoitotutkimuksissa. Terveillä iäkkäillä tutkimushenkilöillä suun kautta annetun valdekoksibin puhdistuma pieneni, jolloin valdekoksibialtistus plasmassa suureni noin 40 % terveisiin nuoriin tutkimushenkilöihin verrattuna. Vakaan tilan valdekoksibialtistus plasmassa oli ruumiinpainoon suhteutettuna iäkkäillä naisilla 16 % suurempi kuin iäkkäillä miehillä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun Dynastatia annettiin 20 mg laskimoon eriasteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, plasma puhdistui parekoksibista nopeasti. Koska eliminaatio munuaisten kautta ei ole

valdekoksibilla merkittävä reitti, sen puhdistuman ei todettu muuttuneen edes potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saivat dialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Kohtalainen maksan vajaatoiminta ei hidastanut parekoksibin muuntumisnopeutta valdekoksibiksi eikä vähentänyt muuntumista. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), hoito on aloitettava Dynastatin tavallista suositusannosta puolta pienemmällä annoksella ja enimmäisvuorokausiannos on pienennettävä 40 mg:aan, koska valdekoksibialtistukset yli kaksinkertaistuivat (130 %) näillä potilailla. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu, minkä vuoksi Dynastatin käyttöä heille ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille silloin, kun parekoksibialtistus on ihmisen enimmäisaltistukseen verrattuna kaksinkertainen. Koirilla ja rotilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa systeemiset altistukset valdekoksibile (parekoksibin aktiiviselle metaboliitille) olivat kuitenkin noin 0,8-kertaiset verrattuna systeemiseen altistukseen iäkkäillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat suurinta suositeltua hoitoannosta 80 mg vuorokaudessa. Suurempiin annoksiin liittyi ihoinfektioiden paheneminen ja paranemisen hidastuminen; tämä vaikutus liittyy luultavasti COX-2-estoon.

Lisääntymistä koskevissa toksisuustutkimuksissa esiintyi implantaation jälkeisiä alkiokuolemia, resorptioita ja sikiön painonkehityksen hidastumista annoksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia kaniinitutkimuksissa. Parekoksibilla ei todettu vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

Parekoksibin vaikutuksia raskauden loppuvaiheessa ja pre- ja postnataalisissa vaiheissa ei ole arvioitu.

Kun imettäville rotille annettiin parekoksibia kerta-annoksena laskimoon, rintamaidosta osoitettiin parekoksibin, valdekoksibin ja valdekoksibin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia, jotka olivat samaa luokkaa kuin pitoisuudet emon plasmassa.

Parekoksibin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kuiva-aine*

Dinatriumvetyfosfaatti

Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).

#### *Liutin*

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Dynastatia ja opioideja ei saa antaa samassa ruiskussa.

Jos käyttövalmiiksi saattamiseen käytetään Ringer-laktaatti-injektionestettä tai Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, parekoksibi sakkautuu liuoksesta, joten näiden

liuottimien käyttöä **ei** suositella.

Injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä **ei** suositella, koska siitä saatava liuos ei ole isotoninen.

Dynastatia ei saa injisoida laskimolinjaan, jonka kautta annetaan muita lääkevalmisteita. Huuhtelee laskimolinjaa ennen Dynastat-injektiota ja sen jälkeen riittävästi liuoksella, joka tiedetään Dynastatin kanssa yhteensopivaksi (ks. kohta 6.6).

Injektiota laskimolinjaan, jonka kautta annetaan Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita sellaisia laskimonsisäisiä nesteitä, joita ei ole lueteltu kohdassa 6.6, ei suositella, koska tämä voi aiheuttaa lääkkeen sakkautumista liuoksesta.

### **6.3 Kestoaika**

Käyttövalmiiksi saattamattoman valmisteen kesto aika on 3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa säilyttää jääkaapissa eikä se saa jäätymään. Liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Näin ollen käyttövalmiiksi saatetun valmisteen enimmäiskestoajaksi on katsottava 24 tuntia. Injektiovalmisteisiin liittyy kuitenkin merkittävä mikrobiologisen infektion vaara ja siksi käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos nämä vaatimukset eivät täyty, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 12:tä tuntia 25 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### *Parekoksibinatrium-injektiopullot*

Tyypin I värittömästä lasista valmistettu injektiopullo (5 ml), jossa on butyylikuminen suljin. Injektiopullo on sinetöity purppuranpunaisella polypropyleenirepäisysinettiä, joka on alumiinikorkin päällä.

#### *Liuotinampullit*

2 ml:n ampulli: Väritön, neutraali tyypin I lasi.

Dynastat toimitetaan steriilissä kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa, ja pakkauksessa on mukana myös 2 ml:n ampulli. Ampullin täyttötilavuus on 2 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta (ks. eri pakkauskoot alta).

#### *Pakkauskoot*

1 + 1 pakkaus: sisältää 1 kuiva-aineinjektiopullon ja 1 liuotinampullin.

3 + 3 pakkaus: sisältää 3 kuiva-aineinjektiopulloa ja 3 liuotinampullia.

5 + 5 pakkaus: sisältää 5 kuiva-aineinjektiopulloa ja 5 liuotinampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dynastat on saatettava käyttövalmiiksi ennen käyttöä. Dynastat ei sisällä säilytysaineita. Käyttöönvalmistuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.



*Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten*

Saata Dynastat 40 mg käyttövalmiiksi 2 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

**Ainoat** muut käyttövalmiiksi saattamiseen hyväksyttävät liuottimet ovat:

- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

#### Käyttöönvalmistusmenetelmä

Käytä aseptista tekniikkaa kylmäkuivatun parekoksibin (parekoksibinatriumina) käyttövalmiiksi saattamisessa. Poista purppuranpunainen repäisysinetti, joka suojaa 40 mg parekoksibi-injektiopullon kumisulkimen keskiosaa. Vedä steriilin neulan avulla steriiliin ruiskuun 2 ml hyväksyttävää liuotinta ja työnnä neula kumisulkimen keskiosan läpi ja ruiskuta liuotin 40 mg:n injektiopulloon. Liuota kuiva-aine kokonaan kääntelemällä injektiopulloa hitaasti ja tarkista käyttövalmiiksi saatettu tuote ennen käyttöä. Vedä injektiopullon koko sisältö ruiskuun kerta-antoa varten.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen nesteen pitää olla kirkas liuos. Tarkista ennen Dynastat-liuoksen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värjäytymistä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt tai samea tai jos siinä havaitaan hiukkasia. Dynastat on annettava 24 tunnin kuluessa käyttöönvalmistuksesta (ks. kohta 6.3) tai hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on isotoninen.

#### Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa

Kun Dynastat on saatettu käyttövalmiiksi hyväksyttävien liuottimien avulla, sen saa injisoida **vain** laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta annetaan seuraavia nesteitä:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/209/006-008

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.3.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.1.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 40 mg injektiopullo**

**KARTONKIKOTELON TEKSTI - EU/1/02/209/005**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

parekoksibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia, mikä vastaa 42,36 mg parekoksibinatriumia. Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi käyttäen 2 ml liuotinta, käyttövalmiiksi saatetun liuoksen parekoksibiipitoisuus on 20 mg/ml, joten 2 ml käyttövalmista liuosta sisältää 40 mg parekoksibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös dinatriumvetyfosfaattia, fosforihappoa ja natriumhydroksidia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

10 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kerta-antoon.

Laskimoon tai lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti (viimeistään 24 tunnin kuluttua, jos se on valmistettu aseptisesti). Ei saa jäätyä. Älä säilytä jääkaapissa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista. Katso pakkausselosteesta lisätietoja valmisteen säilyttämisestä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/209/005

**13. ERÄNUMERO**

Batch

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dynastat 40 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN



NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON TEKSTI: 40 mg**

**INJEKTIOPULLON ETIKETIN TEKSTI - EU/1/02/209/005**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine

parekoksibi

i.v./i.m.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Batch

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**KARTONKIKOTELON TEKSTI - EU/1/02/209/006**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

parekoksibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia, mikä vastaa 42,36 mg parekoksibia. Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi käyttäen 2 ml liuotinta, liuoksen parekoksibipitoisuus on 20 mg/ml, joten 2 ml käyttövalmista liuosta sisältää 40 mg parekoksibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös dinatriumvetyfosfaattia, fosforihappoa ja natriumhydroksidia.

2 ml:n liuotinampulli sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo ja 1 liuotinampulli

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon tai lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Utg. dat./Käyt. viim.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti (viimeistään 24 tunnin kuluttua, jos se on valmistettu aseptisesti). Ei saa jäättyä. Älä säilytä jääkaapissa.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista. Katso pakkausselosteesta lisätietoja valmisteen säilyttämisestä.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/209/006

## **13. ERÄNUMERO**

Batch

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dynastat 40 mg

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**KARTONKIKOTELON TEKSTI - EU/1/02/209/007**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

parekoksibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia, mikä vastaa 42,36 mg parekoksibia. Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi käyttäen 2 ml liuotinta, käyttövalmiiksi saadetun liuoksen parekoksibipitoisuus on 20 mg/ml, joten 2 ml käyttövalmista liuosta sisältää 40 mg parekoksibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös dinatriumvetyfosfaattia, fosforihappoa ja natriumhydroksidia.

2 ml:n liuotinampulli sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

3 injektiopulloa ja 3 liuotinampullia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon tai lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Utg. dat./Käyt. viim.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti (viimeistään 24 tunnin kuluttua, jos se on valmistettu aseptisesti). Ei saa jäättyä. Älä säilytä jääkaapissa.

## **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista. Katso pakkausselosteesta lisätietoja valmisteen säilyttämisestä.

## **10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

## **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/02/209/007

## **13. ERÄNUMERO**

Batch

## **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dynastat 40 mg

## **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## **18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**KARTONKIKOTELON TEKSTI - EU/1/02/209/008**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

parekoksibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia, mikä vastaa 42,36 mg parekoksibia. Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi käyttäen 2 ml liuotinta, käyttövalmiiksi saadetun liuoksen parekoksibipitoisuus on 20 mg/ml, joten 2 ml käyttövalmista liuosta sisältää 40 mg parekoksibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös dinatriumvetyfosfaattia, fosforihappoa ja natriumhydroksidia.

2 ml:n liuotinampulli sisältää natriumkloridia, kloorivetyhappoa, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

5 injektiopulloa ja 5 liuotinampullia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon tai lihakseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Utg. dat./Käyt. viim.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti (viimeistään 24 tunnin kuluttua, jos se on valmistettu aseptisesti). Ei saa jäättyä. Älä säilytä jääkaapissa.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista. Katso pakkausselosteesta lisätietoja valmisteen säilyttämisestä.

## 10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

## 11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## 12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/209/008

## 13. ERÄNUMERO

Batch

## 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

## 15. KÄYTTÖOHJEET

## 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dynastat 40 mg

## 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

## 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**LIUOTINAMPULLIN ETIKETTI: 2 ml**  
**AMPULLIN ETIKETIN TEKSTI - EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 ja EU/1/02/209/008**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos

**2. ANTOTAPA**

Liuotin Dynastat 40 mg:lle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Batch

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten parekoksibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Dynastat on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta
3. Miten Dynastat-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dynastat-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Dynastat on ja mihin sitä käytetään**

Dynastat-valmisteen vaikuttava aine on parekoksibi.

Dynastat-valmistetta käytetään lyhytaikaiseen leikkauksenjälkeisen kivun hoitoon aikuisille. Dynastat kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan COX-2-estäjiksi (lyhenne sanasta *syklo-oksigenaasi-2-estäjät*). Kipu ja tulehdukseen liittyvä turvotus johtuvat joskus elimistön omista *prostaglandiini*-nimisistä aineista. Dynastat vaikuttaa vähentämällä tällaisten prostaglandiinien määrää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta**

##### **Älä käytä Dynastat-valmistetta**

- jos olet allerginen parekoksibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos jokin lääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion (erityisesti vakavan ihoreaktion)
- jos olet saanut allergiareaktion sulfonamidit-lääkeryhmän lääkkeestä (esim. jotkut infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit)
- jos sinulla on parhaillaan maha- tai suolistohaavauma tai verenvuotoa vatsassa tai suolessa
- jos olet saanut allergiareaktion asetyylisalisyylihapposta (aspiriinista), muista ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä (esim. ibuprofeenista) tai COX-2-estäjistä. Tällaisia reaktioita ovat voineet olla esimerkiksi näiden lääkkeiden ottamisen jälkeen ilmennyt hengityksen vinkuna (keuhkoputkien supistelu), voimakas nenän tukkoisuus, ihon kutina, ihottuma tai kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, muut allergiareaktiot tai nenäpolyypit
- jos olet ollut raskaana jo yli 6 kuukautta
- jos imetät
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on suolistotulehdus (haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti)
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta
- jos olet menossa sydänleikkaukseen tai valtimoleikkaukseen (mukaan lukien mikä tahansa sepelvaltimon toimenpide)

- jos sinulla on todettu sydänsairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Olet esimerkiksi sairastanut joskus aiemmin sydäninfarktin, aivohalvauksen, ns. TIA-kohtauksen, sydän- tai aivoveritulpan tai sinulle on tehty ahtaantuneen verisuonen avausleikkaus tai verisuonisiirreleikkaus
- jos sinulla on tai on ollut verenkierto-ongelmia (ääreisvaltimosairaus).

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, sinulle ei anneta ruisketta. **Kerro asiasta heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

### **Varoitukset ja varotoimet**

**Älä käytä Dynastat-valmistetta**, jos sinulla on parhaillaan maha- tai suolistohaavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto

**Älä käytä Dynastat-valmistetta**, jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta

- jos sinulla on aiemmin ollut maha-suolikanavan haavauma, verenvuoto tai puhkeama
- jos käytät asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia) tai jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä (esim. ibuprofeenia)
- jos tupakoit tai käytät alkoholia
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on rasitusrintakipua, veritulppa, korkea verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot
- jos saat verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa
- jos elimistösi kertyy ylimääräistä nestettä (sinulla on turvotusta)
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus
- jos sinulla on elimistön kuivumistila – tällainen tila voi johtua ripulista, oksentelusta tai siitä, ettet ole kyennyt juomaan nestettä
- jos sinulla on jokin infektio. Dynastat voi peittää kuumeen (merkki infektiosta)
- jos käytät lääkkeitä, jotka vähentävät veren hyytymistä (kuten varfariini/varfariinityypiset antikoagulantit tai uudet suun kautta otettavat antikoagulantit, esim. apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisoni)
- jos käytät masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, joita kutsutaan selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi (esim. sertraliini).

Dynastat voi aiheuttaa verenpaineen nousua tai jo aikaisemmin koholla olleen verenpaineen nousua entisestään, mikä saattaa johtaa sydämeen liittyvien haittavaikutuksien lisääntymiseen. Lääkäri saattaa haluta seurata verenpainettasi Dynastat-hoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Dynastat-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Dynastat**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkkeet saattavat toisinaan vaikuttaa toisiinsa. Lääkäri saattaa pienentää Dynastat-valmisteen tai muiden lääkkeiden annosta, tai sinun on ehkä vaihdettava lääkettä. On erityisen tärkeää mainita seuraavista lääkkeistä:

- asetyylisalisyylihappo (aspiriini) tai muut tulehduslääkkeet
- flukonatsoli, jolla hoidetaan sieni-infektioita
- ACE:n estäjät, angiotensiini II:n salpaajat, beetasalpaajat ja nesteenpoistolääkkeet, joilla hoidetaan korkeaa verenpainetta ja sydänsairauksia
- siklosporiini tai takrolimuusi, joita käytetään elinsiirron jälkeen
- varfariini ja muut varfariinityypiset veren hyytymistä estävät lääkkeet, mukaan lukien uudemmat lääkkeet kuten apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani

- litium, jolla hoidetaan masennusta
- rifampisiini, jolla hoidetaan bakteeri-infektioita
- sydämen rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan epäsäännöllistä sydämensykeä
- fenytoiini tai karbamatsopiini, joilla hoidetaan epilepsiaa
- metotreksaatti, jolla hoidetaan nivelreumaa ja syöpää
- diatsepaami, jota käytetään rauhoittamiseen ja ahdistuksen hoitoon
- omepratsoli, jolla hoidetaan maha- ja pohjukaissuolihaavaumia.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Kerro lääkärille, **jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi**. Dynastat-valmistetta ei suositella raskauden 6 ensimmäisen kuukauden aikana eikä sitä pidä antaa raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana.
- **Jos imetät**, sinulle ei saa antaa Dynastat-valmistetta, koska pieni määrä Dynastat-valmistetta erittyy äidinmaitoon.
- Tulehduskipulääkkeet, kuten Dynastat, voivat vaikeuttaa raskaaksi tulemistä. Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskaaksi tulemistä tai jos sinulla on vaikeuksia tulla raskaaksi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos ruiske aiheuttaa sinulle pyörrytystä tai väsymystä, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi jälleen paremmaksi.

### **Dynastat sisältää**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Dynastat-valmistetta käytetään**

Dynastat-ruiskeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Hän liuottaa injektiokuiva-aineen ennen ruiskeen antamista ja pistää sitten liuoksen laskimoon tai lihakseen. Pistos voidaan antaa nopeasti suoraan laskimoon tai se voidaan antaa olemassa olevan laskimolinjan (ohut laskimoon kulkeva tippaletku) kautta tai se voidaan antaa hitaasti syvälle lihakseen. Saat Dynastat-valmistetta vain lyhyen aikaa ja vain kivunlievitykseen.

### **Tavanomainen aloitusannos on 40 mg.**

Voit saada toisen annoksen, joko 20 mg tai 40 mg, 6–12 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. **Saat enintään 80 mg 24 tunnissa.**

### **Joillekin henkilöille voidaan antaa pienempi annos:**

- henkilöt, joilla on maksavaivoja
- henkilöt, joilla on vaikeita munuaisvaivoja
- yli 65-vuotiaat potilaat, jotka painavat alle 50 kiloa
- henkilöt, jotka käyttävät flukonatsolia.

**Jos Dynastat-valmistetta käytetään samanaikaisesti vahvojen kipulääkkeiden (ns. opioidianalgeettien) kuten morfiinin kanssa**, Dynastat-valmisteen annos on sama kuin on kerrottu edellä.

Jos sinulle annetaan suurempi annos Dynastat-valmistetta kuin pitäisi, voit kokea vastaavia haittavaikutuksia kuin mitä on raportoitu suositelluilla annoksilla.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Lopeta Dynastat-valmisteen käyttö ja kerro heti lääkärille, jos**

- sinulla ilmenee ihottumaa tai haavauma missä tahansa kehollasi (esim. iholla, suussa, silmissä, kasvoissa, huulissa tai kielessä) tai muita merkkejä allergisesta reaktiosta, kuten ihottumaa, kasvojen, huulten tai kielen turvotusta, mikä voi aiheuttaa hengityksen vinkunaa, hengitysvaikeuksia, tai nielemisvaikeuksia – tämä on hyvin **harvinaista**
- sinulla ilmenee ihon rakkulointia tai ihon kuoriutumista pois – tämä on hyvin **harvinaista**
- Tällaisia ihoreaktioita voi ilmetä milloin tahansa, mutta useimmiten ne ilmenevät ensimmäisen hoitokuukauden aikana; raportoituja haittoja näyttää olevan enemmän valdekoksibilla (parekoksibin kaltainen lääke) kuin muilla COX-2-estäjillä.
- sinulla ilmenee keltaisuutta (ihosi tai silmänvalkuaisesi näyttävät kellertäviltä)
- sinulla ilmenee merkkejä verenvuodosta mahalaukussa tai suolistossa, esimerkiksi uloste näyttää mustalta tai veriseltä tai oksennat verta.

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä**

- pahoinvointi.

##### **Yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä**

- verenpaineen muutokset (kohoaminen tai aleneminen)
- sinulla voi ilmetä selkäkipua
- nilkat, sääret tai jalat voivat turvota (nesteretentio)
- sinulla voi ilmetä puutumista – ihostasi saattaa kadota herkkyyys kivulle ja kosketukselle
- sinulla voi ilmetä oksentelua, mahakipua, ruoansulatushäiriöitä, ummetusta, vatsan turvotusta ja ilmavaivoja
- kokeiden mukaan munuaisesi eivät toimi normaalisti
- voit tuntea itsesi kiihtyneeksi tai sinulla voi olla nukkumisvaikeuksia
- voit tuntea heitehuimausta
- sinulla voi ilmetä anemiaa – veren punasoluissa voi ilmetä muutoksia leikkauksen jälkeen, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja hengästyneisyyttä
- sinulla voi olla kurkkukipua tai hengitysvaikeuksia (hengenahdistusta)
- ihosi voi kutista
- virtsaa voi erittyä tavanomaista vähemmän
- hammaskuoppaa ympäröivä luu voi tulehtua ja olla kipeä hampaanpoiston jälkeen
- hikoilu voi lisääntyä
- kaliumarvo voi olla matala verikokeiden tuloksissa.

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta**

- sydänkohtaus
- riski saada aivoverenkierron sairaus, esim. aivohalvaus, ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (veren ohimenevä, vähentynyt virtaus aivoihin)/mini-aivohalvaus tai rasisusrintakipua (angina) tai tukoksia sydämeen tai aivoihin johtavissa verisuonissa
- veritulppa keuhkoissa
- korkean verenpaineen nouseminen entisestään
- ruoansulatuskanavan haavaumat, krooninen mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen
- sydän voi lyödä tavallista hitaammin
- matala verenpaine seistessä
- verikokeiden mukaan maksasi ei toimi normaalisti
- voit saada helposti mustelmia (johtuen pienestä verihiutalemäärästä)
- leikkaushaava voi tulehtua tai haavasta voi erittyä epänormaalia eritettä
- ihon värin muutokset tai mustelmat

- ongelmat ihon paranemisessa leikkauksen jälkeen
- korkea sokeriarvo verikokeessa
- kipu tai reaktio pistokohdassa
- ihottuma tai nokkosihottuma
- anoreksia (ruokahalun väheneminen)
- nivelkipu
- verikokeissa todetut veren korkeat entsyymiarvot, jotka viittaavat vahinkoon tai stressiin sydämessä, aivoissa tai lihaskudoksessa
- suun kuivuminen
- lihasheikkous
- korvakipu
- epänormaalit suolistoäänet.

**Harvinaiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta**

- iho-oire tai haavauma missä tahansa kehollasi (esim. iholla, suussa, silmissä, kasvoissa, huulissa tai kielessä) tai muita merkkejä allergisesta reaktiosta, kuten ihottuma, kasvojen, huulten ja kielen turvotus, hengityksen vinkuna, hengitys- tai nielemisvaikeudet (mahdollisesti kuolemaan johtavia)
- ihon turvotus, rakkulointi tai kuoriutumisen pois
- äkillinen munuaisten vajaatoiminta
- maksatulehdus
- ruokatorvitulehdus
- haimatulehdus (voi aiheuttaa mahakipua).

**Tuntematon: esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin**

- vaikea-asteisesta verenpaineen laskusta aiheutuva verenkierron romahtaminen
- sydämen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta
- kiihtynyt tai epäsäännöllinen sydämensyke
- hengenahdistus.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Dynastat-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Dynastat-ruiskeen antamista suositellaan mahdollisimman pian sen jälkeen, kun injektiokuiva-aine on sekoitettu liuottimen kanssa, vaikka valmistetta voikin säilyttää pitempään, jos pakkausselosteen lopussa olevia ohjeita on noudatettu tarkasti. Injektioliuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä.

**Jos injektioliuoksessa on hiukkasia** tai jos joko injektiokuiva-aine tai liuos on värjäytynyt, liuosta ei käytetä.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Dynastat sisältää

- Vaikuttava aine on parekoksibi (parekoksibinatriumina). Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia (42,36 mg parekoksibinatriumina). Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 2 ml:lla liuotinta, saadaan 20 mg/ml parekoksibia. Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, se sisältää noin 0,44 mekv natriumia injektiopulloa kohti.
- Muut aineet ovat  
Dinatriumvetyfosfaatti  
Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dynastat on saatavana valkoisena tai lähes valkoisena kuiva-aineena. Kuiva-aine on pakattu värittömästä lasista valmistettuun injektiopulloon (5 ml), jossa on suljin. Injektiopullo on sinetöity purppuranpunaisella repäisysinetillä, joka on alumiinikorkin päällä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Valmistaja: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Česká Republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 4301

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0



**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1 800 633 363 (ilmainen)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel:+351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

**Annostus:** Suositusannos on 40 mg annettuna laskimoon (iv) tai lihakseen (im) ja sen jälkeen 20 mg tai 40 mg tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannosta 80 mg ei saa ylittää. Laskimonsisäinen bolusinjektio voidaan antaa nopeasti ja suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan. Lihaksensisäinen injektio tulisi antaa hitaasti syvälle lihakseen.

Yli kolmen vuorokauden Dynastat-hoidosta on rajoitetusti kliinistä kokemusta.

Koska COX:n estäjiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta.

Parekoksibilla on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu nopeasti parekoksibin annon jälkeen esiintyneitä vaikeita hypotensiotapauksia. Osassa tapauksia muita anafylaktisia oireita ei ole esiintynyt. Vaikeaa hypotensiota on valmistauduttava hoitamaan.

**Anto injektiona lihakseen (i.m.) tai laskimoon (i.v.).** Lihaksensisäinen injektio on annettava hitaasti syvälle lihakseen. Laskimonsisäisen bolusinjektion voi antaa nopeasti joko suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan.

### **Anto injektiona muulla tavoin kuin lihakseen (i.m.) tai laskimoon (i.v.)**

Muita antotapoja kuin i.v. tai i.m. (esim. intra-artikulaarinen, intratekaalinen) ei ole tutkittu eikä niitä pidä käyttää.

### **Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten**

**Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa** muiden lääkevalmisteiden kanssa. Sen käyttövalmiiksi saattamiseen saa käyttää vain jotakin seuraavista liuottimista:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

Seuraavia liuoksia **ei saa** käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen:

- Käyttöönvalmistukseen **ei** suositella Ringer-laktaatti-injektionestettä eikä Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, koska ne aiheuttavat parekoksibin sakkautumisen liuksesta.
- Injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä ei suositella, koska siitä saatava liuos **ei** ole isotoninen.

### **Käyttöönvalmistusmenetelmä**

#### **Käytä aseptista tekniikkaa kylmäkuivatun parekoksibin (parekoksibinatriumina) käyttövalmiiksi saattamisessa.**

*40 mg injektiopullo:* Poista purppuranpunainen repäisyseinetti, joka suojaa 40 mg parekoksibi-injektiopullon kumisulkimen keskiosaa. Vedä steriilin neulan avulla steriiliin ruiskuun 2 ml hyväksyttävää liuotinta ja työnnä neula kumisulkimen keskiosan läpi ja ruiskuta liuotin 40 mg:n parekoksibi-injektiopulloon.

**Liuota kuiva-aine kokonaan** kääntelemällä injektiopulloa hitaasti ja tarkista käyttövalmiiksi saatettu tuote ennen käyttöä.

**Käyttövalmista liuosta ei saa käyttää**, jos se on värjäytynyt, sameaa tai jos siinä havaitaan hiukkasia.

**Vedä injektiopullon koko sisältö ruiskuun kerta-antoa varten. Jos tarvitaan pienempi annos kuin 40 mg, ylimääräinen lääkevalmiste on hävitettävä.**

### **Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa**

Sakkautumista voi ilmetä, jos Dynastat yhdistetään johonkin liuokseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja siksi Dynastatia ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa käyttöönvalmistuksen tai injisoinnin aikana. Jos potilaalle annetaan saman laskimolinjan kautta jotakin muuta lääkevalmistetta, laskimolinjaa on huuhdeltava riittävästi yhteensopivaksi tiedetyllä liuoksella sekä ennen Dynastat-injektiota että sen jälkeen.

**Kun Dynastat on saatettu käyttövalmiiksi** hyväksyttävien liuottimien avulla, sen saa injisoida vain laskimoon tai lihakseen tai laskimolinjaan, jonka kautta annetaan seuraavia nesteitä:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- Injektioliuos, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Injektion antamista laskimolinjaan, jonka kautta annetaan joko Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita tässä osiossa mainitsemattomia laskimonsisäisiä nesteitä, ei suositella, koska se voisi aiheuttaa parekoksibin sakkautumisen liuoksesta.

### **Liuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Älä säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.**

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Näin ollen käyttövalmiiksi saatetun valmisteen enimmäiskestoajaksi on katsottava 24 tuntia. Injektiovalmisteisiin liittyy kuitenkin merkittävä mikrobiologisen infektion vaara ja siksi käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos nämä vaatimukset eivät täyty, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 12:tä tuntia 25 °C:ssa.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten parekoksibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Dynastat on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta
3. Miten Dynastat-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dynastat-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Dynastat on ja mihin sitä käytetään**

Dynastat-valmisteen vaikuttava aine on parekoksibi.

Dynastat-valmistett käytetään lyhytaikaiseen leikkauksenjälkeisen kivun hoitoon aikuisille. Dynastat kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan COX-2-estäjiksi (lyhenne sanasta *syklo-oksigenaasi-2-estäjät*).

Kipu ja tulehdukseen liittyvä turvotus johtuvat joskus elimistön omista *prostaglandiini*-nimisistä aineista. Dynastat vaikuttaa vähentämällä tällaisten prostaglandiinien määrää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta**

##### **Älä käytä Dynastat-valmistetta**

- jos olet allerginen parekoksibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos jokin lääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion (erityisesti vakavan ihoreaktion)
- jos olet saanut allergiareaktion sulfonamidit-lääkeryhmän lääkkeestä (esim. jotkut infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit)
- jos sinulla on parhaillaan maha- tai suolistohaavauma tai verenvuotoa vatsassa tai suolessa
- jos olet saanut allergiareaktion asetyylisalisyylihaposta (aspiriinista), muista ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä (esim. ibuprofeenista) tai COX-2-estäjistä. Tällaisia reaktioita ovat voineet olla esimerkiksi näiden lääkkeiden ottamisen jälkeen ilmennyt hengityksen vinkuna (keuhkoputkien supistelu), voimakas nenän tukkoisuus, ihon kutina, ihottuma tai kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, muut allergiareaktiot tai nenäpolyypit
- jos olet ollut raskaana jo yli 6 kuukautta
- jos imetät
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on suolistotulehdus (haavainen paksusuolitulehdus tai Crohnin tauti)
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta
- jos olet menossa sydänleikkaukseen tai valtimoleikkaukseen (mukaan lukien mikä tahansa sepelvaltimon toimenpide)

- jos sinulla on todettu sydänsairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Olet esimerkiksi sairastanut joskus aiemmin sydäninfarktin, aivohalvauksen, ns. TIA-kohtauksen, sydän- tai aivoveritulpan tai sinulle on tehty ahtaantuneen verisuonen avausleikkaus tai verisuonisiirreleikkaus
- jos sinulla on tai on ollut verenkierto-ongelmia (ääreisvaltimosairaus).

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, sinulle ei anneta ruisketta. **Kerro asiasta heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.**

### **Varoitukset ja varotoimet**

**Älä käytä Dynastat-valmistetta**, jos sinulla on parhaillaan maha- tai suolistohaavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto

**Älä käytä Dynastat-valmistetta**, jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dynastat-valmistetta

- jos sinulla on aiemmin ollut maha-suolikanavan haavauma, verenvuoto tai puhkeama
- jos käytät asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia) tai jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä (esim. ibuprofeenia)
- jos tupakoit tai käytät alkoholia
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulla on rasitusrintakipua, veritulppa, korkea verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot
- jos saat verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa
- jos elimistösi kertyy ylimääräistä nestettä (sinulla on turvotusta)
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus
- jos sinulla on elimistön kuivumistila – tällainen tila voi johtua ripulista, oksentelusta tai siitä, ettet ole kyennyt juomaan nestettä
- jos sinulla on jokin infektio. Dynastat voi peittää kuumeen (merkki infektiosta)
- jos käytät lääkkeitä, jotka vähentävät veren hyytymistä (kuten varfariini/varfariinityypiset antikoagulantit tai uudet suun kautta otettavat antikoagulantit, esim. apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisoni)
- jos käytät masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, joita kutsutaan selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi (esim. sertraliini).

Dynastat voi aiheuttaa verenpaineen nousua tai jo aikaisemmin koholla olleen verenpaineen nousua entisestään, mikä saattaa johtaa sydämeen liittyvien haittavaikutuksien lisääntymiseen. Lääkäri saattaa haluta seurata verenpainettasi Dynastat-hoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Dynastat-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Dynastat**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkkeet saattavat toisinaan vaikuttaa toisiinsa. Lääkäri saattaa pienentää Dynastat-valmisteen tai muiden lääkkeiden annosta, tai sinun on ehkä vaihdettava lääkettä. On erityisen tärkeää mainita seuraavista lääkkeistä:

- asetyylisalisyylihappo (aspiriini) tai muut tulehduslääkkeet
- flukonatsoli, jolla hoidetaan sieni-infektioita
- ACE:n estäjät, angiotensiini II:n salpaajat, beetasalpaajat ja nesteenoistolääkkeet, joilla hoidetaan korkeaa verenpainetta ja sydänsairauksia
- siklosporiini tai takrolimuusi, joita käytetään elinsiirron jälkeen
- varfariini ja muut varfariinityypiset veren hyytymistä estävät lääkkeet, mukaan lukien uudemmat lääkkeet kuten apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani

- litium, jolla hoidetaan masennusta
- rifampisiini, jolla hoidetaan bakteeri-infektioita
- sydämen rytmihäiriölääkkeet, joilla hoidetaan epäsäännöllistä sydämensykeä
- fenytoiini tai karbamatsopiini, joilla hoidetaan epilepsiaa
- metotreksaatti, jolla hoidetaan nivelreumaa ja syöpää
- diatsepaami, jota käytetään rauhoittamiseen ja ahdistuksen hoitoon
- omepratsoli, jolla hoidetaan maha- ja pohjukaissuolihaavaumia.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Kerro lääkärille, **jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi**. Dynastat-valmistetta ei suositella raskauden 6 ensimmäisen kuukauden aikana eikä sitä pidä antaa raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana.
- **Jos imetät**, sinulle ei saa antaa Dynastat-valmistetta, koska pieni määrä Dynastat-valmistetta erittyy äidinmaitoon.
- Tulehduskipulääkkeet, kuten Dynastat, voivat vaikeuttaa raskaaksi tulemistä. Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskaaksi tulemistä tai jos sinulla on vaikeuksia tulla raskaaksi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos ruiske aiheuttaa sinulle pyörrytystä tai väsymystä, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi jälleen paremmaksi.

### **Dynastat sisältää**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 23 mg natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Dynastat-valmistetta käytetään**

Dynastat-ruiskeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Hän liuottaa injektiokuiva-aineen ennen ruiskeen antamista ja pistää sitten liuoksen laskimoon tai lihakseen. Pistos voidaan antaa nopeasti suoraan laskimoon tai se voidaan antaa olemassa olevan laskimolinjan (ohut laskimoon kulkeva tippaletku) kautta tai se voidaan antaa hitaasti syvälle lihakseen. Saat Dynastat-valmistetta vain lyhyen aikaa ja vain kivunlievitykseen.

### **Tavanomainen aloitusannos on 40 mg.**

Voit saada toisen annoksen, joko 20 mg tai 40 mg, 6–12 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. **Saat enintään 80 mg 24 tunnissa.**

### **Joillekin henkilöille voidaan antaa pienempi annos:**

- henkilöt, joilla on maksavaivoja
- henkilöt, joilla on vaikeita munuaisvaivoja
- yli 65-vuotiaat potilaat, jotka painavat alle 50 kiloa
- henkilöt, jotka käyttävät flukonatsolia.

**Jos Dynastat-valmistetta käytetään samanaikaisesti vahvojen kipulääkkeiden (ns. opioidianalgeettien) kuten morfiinin kanssa**, Dynastat-valmisteen annos on sama kuin on kerrottu edellä.

Jos sinulle annetaan suurempi annos Dynastat-valmistetta kuin pitäisi, voit kokea vastaavia haittavaikutuksia kuin mitä on raportoitu suositelluilla annoksilla.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Lopeta Dynastat-valmisteen käyttö ja kerro heti lääkärille, jos**

- sinulla ilmenee ihottumaa tai haavauma missä tahansa kehollasi (esim. iholla, suussa, silmissä, kasvoissa, huulissa tai kielessä) tai muita merkkejä allergisesta reaktiosta, kuten ihottumaa, kasvojen, huulten tai kielen turvotusta, mikä voi aiheuttaa hengityksen vinkunaa, hengitysvaikeuksia, tai nielemisvaikeuksia – tämä on hyvin **harvinaista**
- sinulla ilmenee ihon rakkulointia tai ihon kuoriutumista pois – tämä on hyvin **harvinaista**
- Tällaisia ihoreaktioita voi ilmetä milloin tahansa, mutta useimmiten ne ilmenevät ensimmäisen hoitokuukauden aikana; raportoituja haittoja näyttää olevan enemmän valdekoksibilla (parekoksibin kaltainen lääke) kuin muilla COX-2-estäjillä.
- sinulla ilmenee keltaisuutta (ihosi tai silmänvalkuaisesi näyttävät kellertäviltä)
- sinulla ilmenee merkkejä verenvuodosta mahalaukussa tai suolistossa, esimerkiksi uloste näyttää mustalta tai veriseltä tai oksennat verta.

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä**

- pahoinvointi.

##### **Yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä**

- verenpaineen muutokset (kohoaminen tai aleneminen)
- sinulla voi ilmetä selkäkipua
- nilkat, sääret tai jalat voivat turvota (nesteretentio)
- sinulla voi ilmetä puutumista – ihostasi saattaa kadota herkkyyys kivulle ja kosketukselle
- sinulla voi ilmetä oksentelua, mahakipua, ruoansulatushäiriöitä, ummetusta, vatsan turvotusta ja ilmavaivoja
- kokeiden mukaan munuaisesi eivät toimi normaalisti
- voit tuntea itsesi kiihtyneeksi tai sinulla voi olla nukkumisvaikeuksia
- voit tuntea heitehuimausta
- sinulla voi ilmetä anemiaa – veren punasoluissa voi ilmetä muutoksia leikkauksen jälkeen, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja hengästyneisyyttä
- sinulla voi olla kurkkukipua tai hengitysvaikeuksia (hengenahdistusta)
- ihosi voi kutista
- virtsaa voi erittyä tavanomaista vähemmän
- hammaskuoppaa ympäröivä luu voi tulehtua ja olla kipeä hampaanpoiston jälkeen
- hikoilu voi lisääntyä
- kaliumarvo voi olla matala verikokeiden tuloksissa.

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta**

- sydänkohtaus
- riski saada aivoverenkierron sairaus, esim. aivohalvaus, ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (veren ohimenevä, vähentynyt virtaus aivoihin)/mini-aivohalvaus tai rasisusrintakipua (angina) tai tukoksia sydämeen tai aivoihin johtavissa verisuonissa
- veritulppa keuhkoissa
- korkean verenpaineen nouseminen entisestään
- ruoansulatuskanavan haavaumat, krooninen mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen
- sydän voi lyödä tavallista hitaammin
- matala verenpaine seistessä
- verikokeiden mukaan maksasi ei toimi normaalisti
- voit saada helposti mustelmia (johtuen pienestä verihiutalemäärästä)
- leikkaushaava voi tulehtua tai haavasta voi erittyä epänormaalia eritettä
- ihon värin muutokset tai mustelmat

- ongelmat ihon paranemisessa leikkauksen jälkeen
- korkea sokeriarvo verikokeessa
- kipu tai reaktio pistokohdassa
- ihottuma tai nokkosihottuma
- anoreksia (ruokahalun väheneminen)
- nivelkipu
- verikokeissa todetut veren korkeat entsyymiarvot, jotka viittaavat vahinkoon tai stressiin sydämessä, aivoissa tai lihaskudoksessa
- suun kuivuminen
- lihasheikkous
- korvakipu
- epänormaalit suolistoäänet.

#### **Harvinaiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta**

- iho-oire tai haavauma missä tahansa kehollasi (esim. iholla, suussa, silmissä, kasvoissa, huulissa tai kielessä) tai muita merkkejä allergisesta reaktiosta, kuten ihottuma, kasvojen, huulten ja kielen turvotus, hengityksen vinkuna, hengitys- tai nielemisvaikeudet (mahdollisesti kuolemaan johtavia)
- ihon turvotus, rakkulointi tai kuoriutumisen pois
- äkillinen munuaisten vajaatoiminta
- maksatulehdus
- ruokatorvitulehdus
- haimatulehdus (voi aiheuttaa mahakipua).

#### **Tuntematon: esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin**

- vaikea-asteisesta verenpaineen laskusta aiheutuva verenkierron romahtaminen
- sydämen vajaatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta
- kiihtynyt tai epäsäännöllinen sydämensyke
- hengenahdistus.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Dynastat-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Dynastat-ruiskeen antamista suositellaan mahdollisimman pian sen jälkeen, kun injektiokuiva-aine on sekoitettu liuottimen kanssa, vaikka valmistetta voikin säilyttää pitempään, jos pakkausselosteen lopussa olevia ohjeita on noudatettu tarkasti. Injektioliuoksen pitää olla kirkasta ja väritöntä.

**Jos injektioliuoksessa on hiukkasia** tai jos joko injektiokuiva-aine tai liuos on värjäytynyt, liuosta ei käytetä.



## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Dynastat sisältää

- Vaikuttava aine on parekoksibi (parekoksibinatriumina). Yksi injektiopullo sisältää 40 mg parekoksibia (42,36 mg parekoksibinatriumina). Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 2 ml:lla liuotinta, saadaan 20 mg/ml parekoksibia. Kun Dynastat saatetaan käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, se sisältää noin 0,44 mekv natriumia injektiopulloa kohti.
- Muut aineet ovat  
*Kuiva-aine*  
Dinatriumvetyfosfaatti  
Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).  
  
*Liuotin*  
Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dynastat on saatavana valkoisena tai lähes valkoisena kuiva-aineena. Kuiva-aine on pakattu värittömästä lasista valmistettuun injektiopulloon (5 ml), jossa on suljin. Injektiopullo on sinetöity purppuranpunaisella repäisysinetillä, joka on alumiinikorkin päällä. Liuotin on värittömästä neutraalilasista valmistetussa ampullissa (2 ml).

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia.

Valmistaja: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Česká Republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 4301

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1 800 633 363 (ilmainen)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel:+351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

**Annostus:** Suositusannos on 40 mg annettuna laskimoon (iv) tai lihakseen (im) ja sen jälkeen 20 mg tai 40 mg tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Enimmäisvuorokausiannosta 80 mg ei saa ylittää. Laskimonsisäinen bolusinjektio voidaan antaa nopeasti ja suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan. Lihaksensisäinen injektio tulisi antaa hitaasti syvälle lihakseen.

Yli kolmen vuorokauden Dynastat-hoidosta on rajoitetusti kliinistä kokemusta.

Koska COX:n estäjiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta.

Parekoksibilla on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu nopeasti parekoksibin annon jälkeen esiintyneitä vaikeita hypotensiotapauksia. Osassa tapauksia muita anafylaktisia oireita ei ole esiintynyt. Vaikeaa hypotensiota on valmistauduttava hoitamaan.

**Anto injektiona lihakseen (i.m.) tai laskimoon (i.v.).** Lihaksensisäinen injektio on annettava hitaasti syvälle lihakseen. Laskimonsisäisen bolusinjektion voi antaa nopeasti joko suoraan laskimoon tai jo avattuun laskimolinjaan.

### **Anto injektiona muulla tavoin kuin lihakseen (i.m.) tai laskimoon (i.v.)**

Muita antotapoja kuin i.v. tai i.m. (esim. intra-artikulaarinen, intratekaalinen) ei ole tutkittu eikä niitä pidä käyttää.

### **Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten**

**Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa** muiden lääkevalmisteiden kanssa. Sen käyttövalmiiksi saattamiseen saa käyttää vain jotakin seuraavista liuottimista:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste, tai
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia.

Seuraavia liuoksia **ei saa** käyttää käyttövalmiiksi saattamiseen:

- Käyttöönvalmistukseen **ei** suositella Ringer-laktaatti-injektionestettä eikä Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, koska ne aiheuttavat parekoksibin sakkautumisen liuksesta.
- Injektionesteisiin käytettävän veden käyttöä ei suositella, koska siitä saatava liuos ei ole isotoninen.

### **Käyttöönvalmistusmenetelmä**

#### **Käytä aseptista tekniikkaa kylmäkuivatun parekoksibin (parekoksibinatriumina) käyttövalmiiksi saattamisessa.**

*40 mg injektiopullo:* Poista purppuranpunainen repäisysinetti, joka suojaa 40 mg parekoksibi-injektiopullon kumisulkimen keskiosaa. Vedä steriilin neulan avulla steriiliin ruiskuun 2 ml hyväksyttävää liuotinta ja työnnä neula kumisulkimen keskiosan läpi ja ruiskuta liuotin 40 mg:n parekoksibi-injektiopulloon.

**Liuota kuiva-aine kokonaan** kääntelemällä injektiopulloa hitaasti ja tarkista käyttövalmiiksi saatettu tuote ennen käyttöä.

**Käyttövalmista liuosta ei saa käyttää**, jos se on värjäytynyt, sameaa tai jos siinä havaitaan hiukkasia.

**Vedä injektiopullon koko sisältö ruiskuun kerta-antoa varten. Jos tarvitaan pienempi annos kuin 40 mg, ylimääräinen lääkevalmiste on hävitettävä.**

### **Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa**

Sakkautumista voi ilmetä, jos Dynastat yhdistetään johonkin liuokseen muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja siksi Dynastatia ei saa sekoittaa minkään muun lääkkeen kanssa käyttöönvalmistuksen tai injisoinnin aikana. Jos potilaalle annetaan saman laskimolinjan kautta jotakin muuta lääkevalmistetta, laskimolinjaa on huuhdeltava riittävästi yhteensopivaksi tiedetyllä liuoksella sekä ennen Dynastat-injektiota että sen jälkeen.

**Kun Dynastat on saatettu käyttövalmiiksi** hyväksyttävien liuottimien avulla, sen saa injisoida vain laskimoon tai lihakseen, tai laskimolinjaan, jonka kautta annetaan seuraavia nesteitä:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injektiota/infuusiota varten
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste
- injektio-/infuusioneste, jossa on 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia ja 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai
- Ringer-laktaatti-injektioneste.

Injektion antamista laskimolinjaan, jonka kautta annetaan joko Ringer-laktaatti-injektionestettä, jossa on 50 mg/ml (5 %) glukoosia, tai muita tässä osiossa mainitsemattomia laskimonsisäisiä nesteitä, ei suositella, koska se voisi aiheuttaa parekoksibin sakkautumisen liuoksesta.

### **Liuos on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Älä säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.**

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C:ssa. Näin ollen käyttövalmiiksi saatetun valmisteen enimmäiskestoajaksi on katsottava 24 tuntia. Injektiovalmisteisiin liittyy kuitenkin merkittävä mikrobiologisen infektion vaara ja siksi käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on käytettävä välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos nämä vaatimukset eivät täyty, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 12:ta tuntia 25 °C:ssa.