I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud pulbrit sisaldab 40 mg parekoksiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Ravim sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi.

Pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab Dynastat umbes 0,44 mmol naatriumi viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstepulber).
Valge kuni tuhmvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Operatsioonijärgse valu lühiajaline ravi täiskasvanutel.

Selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine
Soovitatav annus on 40 mg intravenoosseks (i.v.) või intramuskulaarseks (i.m.) manustamiseks. Edaspidi tuleb vastavalt vajadusele manustada 20 mg või 40 mg iga 6 kuni 12 tunni tagant, kuid annus ei tohi ületada 80 mg/ööpäevas.

Kuna kardiovaskulaarne risk COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamisel suureneb koos annuse suurenemise ja kasutusajaga, tuleb parekoksiibi kasutada võimalikult lühikese aja vältel ja väikseimas efektiivses ööpäevases annuses. Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1).

Samaaegne kasutamine koos opioidanalgeetikumidega
Opioidanalgeetikume võib kasutada ühel ajal koos parekoksiibiga, kui järgida ülaltoodud annuseid. Kõigis kliinilistes uuringutes manustati parekoksiibi fikseeritud ajavahemike tagant, samas kui opioide manustati vajaduse kohaselt.

Eakad
Tavaliselt ei ole eakatel patsientidel (65-aastastel ja vanematel) annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb alla 50 kg kehakaaluga eakatel patsientidel ravi alustada poole tavaliselt soovitatava Dynastati annusega ja ööpäevane annus ei tohi ületada 40 mg (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Puudub kliiniline kogemus ravimi kasutamisest raske maksakahjustusega patsientidel (≥10 Childi-Pugh skaala järgi), mistõttu on manustamine neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Tavaliselt ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel (5...6 Childi-Pugh skaala järgi) annuse korrigeerimine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) peab ravi Dynastatiga alustama ettevaatlikult ja poole tavaliselt soovitatava annusega ning ööpäevast maksimaalset annust peab langetama 40 mg-ni.

Neerukahjustus
Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) või patsientidel, kellel on eelsoodumus vedelikupeetuse tekkeks, tuleb ravi parekoksiibiga alustada väikseima soovitatava annusega (20 mg). Ravi ajal peab hoolikalt jälgima patsiendi neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Farmakokineetika alusel ei ole annuse korrigeerimine vajalik kerge kuni mõõduka (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) neerukahjustusega patsientidel.

Lapsed
Parekoksiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata parekoksiibi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis
Intravenoosse boolussüsti võib manustada kiiresti otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Kombineerides lahuses Dynastati koos teiste ravimitega võib tekkida sade, mistõttu ei tohi Dynastati teiste ravimitega segada, ei ravimit manustamiskõlblikuks muutes ega süstides. Nendel patsientidel, kellel kasutatakse sama infusioonisüsteemi ka teiste ravimite süstimiseks, tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist süsteem korralikult läbi loputada selleks ettenähtud sobiva lahusega.

Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida **ainult** intravenoosselt või intramuskulaarselt või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Süstimine venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke (mida ei ole ülal mainitud), **ei ole** soovitatav, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Mis tahes varem esinenud allergiline reaktsioon ravimile, eriti nahareaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsiooni sündroom koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*, DRESS-sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem ning sulfoonamiidide suhtes teadaoleva ülitundlikkusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Äge peptiline haavand või seedetrakti verejooks.

Patsiendid, kellel on esinenud bronhospasm, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või teised allergilist laadi reaktsioonid pärast atsetüülsalitsüülhappe, mittesteroidsete

põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) või COX-2 inhibiitoreid sisaldavate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamist.

Raseduse kolmas trimester ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Raske maksakahjustus (seerumi albumiinisisaldus<25 g/l või ≥10 Childi-Pugh skaala järgi).

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).

Operatsioonijärgse valu raviks pärast pärgarteri šundilõikust (*coronary artery bypass graft*, CABG) (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dynastati kasutamist on uuritud stomatoloogilises, ortopeedilises, günekoloogilises (peamiselt hüsterektoomia korral) ja koronaarkirurgias pärgarterite šunteerimisel. Kasutamisest kirurgia teistes alaharudes (näiteks seedetrakti või uroloogiliste operatsioonide korral) on kogemused piiratud (vt lõik 5.1).

Teisi manustamisviise, peale intramuskulaarse või intraartikulaarse, pole uuritud ning neid ei tohi kasutada.

Kõrvaltoimete tekkimise suurenenud võimaluse tõttu suuremate parekoksiibi, teiste COX-2 inhibiitorite ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete annuste korral tuleb parekoksiibiga ravitavaid patsiente pärast annuse suurendamist jälgida ja juhul, kui ravi efektiivsus ei ole tõusnud, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi (vt lõik 4.2). Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel ravi ajal mõne allpool nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda parekoksiibravi lõpetamist.

<u>Südame-veresoonkond</u>
COX-2 inhibiitoreid on pikaajalisel kasutamisel seostatud suurenenud kardiovaskulaarsete ja trombootiliste kõrvaltoimete riskiga. Ühekordse annusega seotud riski täpset suurust ei ole määratud, samuti ei ole ravi täpset kestust seostatud suurenenud riskiga.

Parekoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

Kui neil patsientidel esineb seisundi kliiniline halvenemine või spetsiifilised kliinilised sümptomid, tuleb rakendada sobivaid meetmeid ja kaaluda parekoksiibravi lõpetamist. Dynastati ei ole uuritud teiste kardiovaskulaarse revaskularisatsiooni protseduuride puhul peale pärgarteri šunteerimise (*coronary artery bypass graft*, CABG). Uuringud teiste operatsioonide puhul peale CABG protseduuride hõlmavad patsiente, kes kuuluvad Ameerika Anestesioloogide Ühingu (*American Society of Anaesthesiology*, ASA) füüsilise seisundi klassifikatsiooni järgi ainult I…III klassi.

<u>Atsetüülsalitsüülhape ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)</u>
COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1). Dynastati samaaegsel kasutamisel koos varfariiniga ja teiste suukaudsete antikoagulantidega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5). Parekoksiibi ja teiste atsetüülsalitsüülhapet mitte sisaldavate MSPVA-de samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Dynastat võib maskeerida palavikku ja teisi põletiku tunnuseid (vt lõik 5.1). Üksikjuhtudel on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisel ja Dynastatiga tehtud mittekliinilistes uuringutes kirjeldatud pehmete kudede infektsioonide süvenemist (vt lõik 5.3). Kirurgilistel patsientidel, kes saavad Dynastati, tuleb lõikehaava hoolikalt infektsiooninähtude suhtes jälgida.

Seedetrakt
Parekoksiibiga ravitavatel patsientidel on esinenud ülemise gastrointestinaaltrakti (GI) komplikatsioone (perforatsioonid, haavandid või verejooksud), mis on mõnikord lõppenud letaalselt. Ettevaatlik tuleb olla neid patsiente ravides, kellel esineb suur risk gastrointestinaalsete kaebuste tekkimiseks ravis mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega. Need on eakad või patsiendid, kelle anamneesis on mõni varasem seedetrakti haigus nagu haavand ja verejooks, või patsiendid, kes kasutavad samaaegselt atsetüülsalitsüülhapet. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete klassi seostatakse samuti seedetrakti tüsistustega samaaegselt glükokortikoide, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid, teisi tromboosivastaseid ravimeid, teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid manustavatel või alkoholi tarbivatel patsientidel. Parekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetrakti haavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk.

Nahareaktsioonid
Parekoksiibi saavate patsientide turustamisjärgsel jälgimisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas multiformsest erüteemist, eksfoliatiivsest dermatiidist ja Stevensi-Johnsoni sündroomist (millest mõned on fataalsed). Lisaks on valdekoksiibi (parekoksiibi aktiivne metaboliit) saavate patsientide turustamisjärgsel jälgimisel teatatud toksilise epidermaalse nekrolüüsi fataalsetest juhtudest. Neid reaktsioone ei saa välistada parekoksiibi kasutamisel (vt lõik 4.8). Mõnesid MSPVA-sid ja selektiivseid COX-2 inhibiitoreid on seostatud generaliseerunud villilise, samale asukohale tekkiva ravimilööbe tekkeriski suurenemisega. Tuginedes tselekoksiibi ja valdekoksiibi ekspositsiooniga seoses teatatud muudele tõsistele nahareaktsioonidele, võib ekspositsioon parekoksiibile kutsuda esile DRESS-sündroomi. Tundub, et patsientidel on nende reaktsioonide suurim tekkimise risk varase ravi käigus, reaktsioon tekib enamustel juhtudel esimese ravikuu jooksul.

Arstid peavad patsiente jälgima võimalike ravimiga seotud nahareaktsioonide tekkimise suhtes, kasutades selleks lisavisiite. Patsientidele tuleb selgitada, et mis tahes nahareaktsiooni tekkimisel tuleb kohe võtta ühendust oma arstiga.

Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb parekoksiibravi katkestada. On teada, et nii COX-2 selektiivsete inhibiitorite kui ka teiste MSPVA-de ja muude ravimite kasutamisel võivad tekkida tõsised nahareaktsioonid. Siiski on tõsiste nahareaktsioonide hulk valdekoksiibi (parekoksiibi aktiivne metaboliit) kasutamisel suurem kui teiste COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamisel. Patsientidel, kellel on anamneesis allergia sulfoonamiididele, võib esineda suurem nahareaktsioonide risk (vt lõik 3) Tõsiseid nahareaktsioone võib esineda ka patsientidel, kes ei ole ülitundlikud sulfoonamiidide suhtes.

Ülitundlikkus
Turuletulekujärgselt on valdekoksiibi ja parekoksiibi kasutamisel täheldatud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Mõned nendest reaktsioonidest on esinenud patsientidel, kellel on anamneesis allergilist tüüpi reaktsioonid sulfoonamiididele (vt lõik 4.3). Parekoksiibi kasutamine tuleb esimeste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel katkestada.

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsise hüpotensiooni juhtudest, mis tekkisid vahetult pärast parekoksiibi manustamist. Mõned eelpoolnimetatud juhtudest on esinenud ilma teiste anafülaksia sümptomiteta. Arst peab olema valmis ravima tõsist hüpotensiooni.

Vedelikupeetus, turse, neerud
Nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral, on ka mõningatel parekoksiibi kasutavatel patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Seega tuleb parekoksiibi kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südametalitluse häired, esineb turse või teised seisundid, mis

soodustavad vedelikupeetust või mida vedelikupeetus süvendab, sh patsiendid, kes kasutavad diureetikume, või muidu hüpovoleemia riskiga patsiendid. Kui ilmnevad kliinilised tõendid nende patsientide seisundi halvenemisest, tuleb võtta kasutusele sobivad meetmed, nt kaaluda parekoksiibi kasutamise katkestamist.

Turuletulekujärgselt on parekoksiibi saavatel patsientidel täheldatud ägedat neerupuudulikkust (vt lõik 4.8). Et prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse, tuleb olla ettevaatlik Dynastati manustamisel neerukahjustusega (vt lõik 4.2) või hüpertensiooniga patsientidele või patsientidele, kellel esineb südame või maksafunktsiooni häire või muu seisund, millega kaasneb kalduvus vedelikupeetusele.

Ettevaatust tuleb rakendada Dynastati ravi alustamisel dehüdratsiooniga patsientidel. Taolistel juhtudel soovitatakse patsiendid enne rehüdreerida ja seejärel alustada ravi Dynastatiga.

Hüpertensioon
Nagu kõik MSPVA-d, võib ka parekoksiib põhjustada hüpertensiooni või süvendada olemasolevat hüpertensiooni, mõlemad seisundid võivad suurendada kardiovaskulaarsete sündmuste esinemissagedust. Hüpertensiooniga patsiendid peavad ettevaatusega kasutama parekoksiibi. Ravi alustamisel ja ravi ajal parekoksiibiga tuleb hoolikalt jälgida vererõhku. Vererõhu märkimisväärse tõusu puhul tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist.

Maksakahjustus
Dynastati tuleb kasutada ettevaatlikult mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos suukaudsete hüübimisvastaste ainetega
Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine koos suukaudsete hüübimisvastaste ainetega suurendab veritsemisohtu. Suukaudsete hüübimisvastaste ainete hulka kuuluvad varfariini/kumariini tüüpi ja uudsed suukaudsed hüübimisvastased ained (nt apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan) (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed
Esimestel päevadel pärast ravi alustamist Dynastatiga tuleb jälgida antikoagulantravi (varfariini või teisi suukaudseid antikoagulante) saavaid patsiente, sest neil esineb suurenenud risk verejooksude tekkeks. Seepärast tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel tähelepanelikult jälgida protrombiini aega (INR), eriti esimese paari päeva jooksul pärast parekoksiibravi alustamist või parekoksiibi annuse muutmist (vt lõik 4.4).

Dynastatil puudub toime atsetüülsalitsüülhappe vahendusel toimuvale trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele või veritsusajale. Kliinilised uuringud näitavad, et Dynastati võib anda koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega (≤325 mg). Läbi viidud uuringutes on näidatud, et nagu ka teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete puhul, esineb suurem gastrointestinaalse haavandumise ja teiste gastrointestinaalsete komplikatsioonide risk samaaegsel atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste manustamisel võrreldes ainult parekoksiibiga (vt lõik 5.1).

Parekoksiibi ja hepariini samaaegne kasutamine ei mõjutanud hepariini farmakodünaamikat (aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg) võrreldes hepariini monoteraapiaga.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, sealhulgas COX-2 inhibiitorite, inhibeeriv toime prostaglandiinidele võib vähendada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, beetablokaatorite ja diureetikumide toimet. Seda koostoimet tuleb

arvestada patsientide puhul, kes kasutavad parekoksiibi samaaegselt AKE-inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, beetablokaatorite ja diureetikumidega.

Vähenenud vedelikumahuga (kaasa arvatud diureetilist ravi saavatel patsientidel) või kahjustunud neerutalitlusega eakatel patsientidel võib MSPVA-de, sealhulgas COX – 2 inhibiitorite koosmanustamine AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistidega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist ning võib tekkida äge neerupuudulikkus. Need toimed on tavaliselt pöörduvad.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimite samaaegsel manustamisel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning neerufunktsiooni jälgimise vajadust tuleb hinnata samaaegset ravi alustades ja edaspidi perioodiliselt.

Arvatakse, et mittesteroidsete põletikuvastaste ainete toime tõttu prostaglandiinidele suurendab mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegne kasutamine tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilist toimet. Parekoksiibi ja nimetatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Dynastati võib manustada koos opioidanalgeetikumidega. Kliinilistes uuringutes vähenes parekoksiibi samaaegsel kasutamisel oluliselt vajaduse kohaselt manustatud opioidide ööpäevane vajadus.

<u>Teiste ravimpreparaatide toime parekoksiibi (või tema aktiivse metaboliidi valdekoksiibi) farmakokineetikale</u>
Parekoksiib hüdrolüüsub kiiresti aktiivseks metaboliidiks valdekoksiibiks. Inimesel näitasid uuringud, et valdekoksiibi metabolismi vahendatakse peamiselt CYP3A4 ja 2C9 isoensüümide kaudu.

Plasma ekspositsioon (AUC ja C_{max}) valdekoksiibile suurenes (vastavalt 62% ja 19%) samaaegsel manustamisel flukonasooliga (peamiselt CYP2C9 inhibiitor), mis näitab, et parekoksiibi annust tuleb flukonasooli ravi saavatel patsientidel vähendada.

Plasma ekspositsioon (AUC ja C_{max}) valdekoksiibile suurenes (vastavalt 38% ja 24%) samaaegsel manustamisel ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor). Siiski ei ole ketokonasooli saavatel patsientidel tavaliselt vaja annust korrigeerida.

Ensüümiinduktsiooni toimet ei ole uuritud. Valdekoksiibi metabolism võib intensiivistuda samaaegsel manustamisel ensüümi indutseerijatega nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin või deksametasoon.

<u>Parekoksiibi (või tema aktiivse metaboliidi valdekoksiibi) toime teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale</u>
Ravi valdekoksiibiga (40 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) põhjustas dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) plasmakontsentratsiooni kolmekordse tõusu. Seetõttu tuleb Dynastati samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 vahendusel ja mille terapeutiline vahemik on kitsas (näiteks flekainiid, propafenoon, metoprolool), olla ettevaatlik.

Plasma ekspositsioon omeprasoolile (CYP 2C19 substraat) annuses 40 mg üks kord ööpäevas suurenes 46% võrra pärast valdekoksiibi manustamist annuses 40 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva vältel, samal ajal kui plasma ekspositsioon valdekoksiibile ei muutunud. Need tulemused näitavad, et kuigi valdekoksiib ei metaboliseeru CYP2C19 vahendusel, võib ta olla selle isoensüümi inhibiitoriks. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Dynastati manustamisel koos ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt on CYP2C19 substraadid (näiteks fenütoiin, diasepaam või imipramiin).

Kahes farmakokineetilise koostoime uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kes said metotreksaati stabiilse annusena (5…20 mg nädalas ühekordse suukaudse või intramuskulaarse annusena) kord nädalas, avaldas suukaudselt manustatud valdekoksiib (10 mg kaks korda ööpäevas või 40 mg kaks korda ööpäevas) vähe või ei avaldanud toimet metotreksaadi püsikontsentratsioonile plasmas. Metotreksaadi manustamisel samaaegselt mittesteroidse põletikuvastase ainega tuleb siiski olla ettevaatlik, kuna mittesteroidse põletikuvastase aine manustamise tulemusena võivad metotreksaadi

tasemed vereplasmas tõusta. Parekoksiibi ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda metotreksaadiga seotud kahjulike toimete jälgimist.

Valdekoksiibi ja liitiumi samaaegne manustamine andis tulemuseks olulise languse liitiumi seerumi kliirensis (25%) ja neerukliirensis (30%), millega kaasnes 34% võrra suurem seerumi ekspositsioon võrreldes liitiumi monoteraapiaga. Liitiumi kontsentratsiooni seerumis tuleb hoolikalt jälgida, kui liitiumi ravi saavatel patsientidel alustatakse või muudetakse ravi parekoksiibiga.

Valdekoksiibi samaaegne manustamine koos glibenklamiidiga (CYP3A4 substraat) ei muutnud glibenklamiidi farmakokineetikat (ekspositsioon) ega farmakodünaamikat (suhkru ja insuliini tase veres).

Süstitavad anesteetikumid
Kui samaaegselt manustati parekoksiibi 40 mg intravenoosselt ja propofooli (CYP2C9 substraat) või midasolaami (CYP3A4 substraat), ei muutunud intravenoosse propofooli ega intravenoosse midasolaami farmakokineetika (metabolism ja ekspositsioon) ega farmakodünaamika (EEG, psühhomotoorsed testid ja narkoosist ärkamine). Lisaks ei mõjutanud valdekoksiibi samaaegne manustamine kliiniliselt oluliselt suukaudse midasolaami CYP 3A4 vahendusel toimuvat metabolismi maksas ega soolestikus. Intravenoosse parekoksiibi 40 mg manustamine ei mõjutanud oluliselt intravenoosse fentanüüli ega intravenoosse alfentaniili (CYP3A4 substraadid) farmakokineetikat.

Inhalatsioonianesteetikumid
Ei ole tehtud ametlikke koostoime uuringuid. Kirurgia-alastes uuringutes, kus parekoksiibi manustati operatsioonieelselt, ei täheldatud parekoksiibi ja inhalatsioonianesteetikume lämmastikoksiidi ning isofluraani saavatel patsientidel farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Parekoksiibi kasutamise kohta rasedatel või sünnituse ajal ei ole piisavalt andmeid. Samas võib prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine rasedust negatiivselt mõjutada. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad nurisünnituse suurenenud riskile pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varases staadiumis. Prostaglandiini sünteesi inhibiitorite, sealhulgas parekoksiibi, manustamine loomadel on põhjustanud suurenenud pre- ja postimplantatsioonilist embrüote ning loodete hukkumist (vt lõigud 5.1 ja 5.3). Alates 20. rasedusnädalast võib Dynastati kasutamine põhjustada loote neerufunktsiooni häirest tingitud oligohüdramnioni. See võib tekkida kohe pärast ravi alustamist ja on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduv. Lisaks on teatatud ravijärgsetest arterioosjuha ahenemise juhtudest teisel trimestril, enamik neist taandus pärast ravi katkestamist. Seetõttu ei tohi raseduse esimese ja teise trimestri ajal Dynastati ilma tungiva vajaduseta kasutada. Kui Dynastati kasutab naine, kes soovib rasestuda või kelle rasedus on esimeses ja teises trimestris, peab annus olema nii väike ja ravi kestus nii lühike kui võimalik. Alates 20. rasedusnädalast tuleb pärast Dynastati mitmepäevast kasutamist kaaluda raseda sünnituseelset jälgimist oligohüdramnioni ja arterioosjuha ahenemise suhtes. Oligohüdramnioni või arterioosjuha ahenemise tuvastamisel tuleb Dynastati kasutamine lõpetada.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:
- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegset ahenemist/sulgumist ja pulmonaalset hüpertensiooni);
- neerufunktsiooni häiret (vt eespool);

raseduse lõpus emal ja vastsündinul:
- veritsusaja võimalikku pikenemist, st avaldada trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste manustamisel;
- emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tagajärjel sünnitustegevus hilineb või pikeneb.

Seetõttu on Dynastat raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine
Parekoksiibi ühekordse annuse manustamine imetavatele naistele pärast keisrilõiget põhjustas suhteliselt väikese koguse parekoksiibi ja selle aktiivse metaboliidi valdekoksiibi imendumise rinnapiima, mis andis vastsündinule suhteliselt väikese annuse (ligikaudu 1% kaaluga kohandatud ema annusest). Dynastati ei tohi manustada imetavatele naistele (vt lõik 4.3).

Fertiilsus
Dynastati nagu ka teisi tsüklooksügenaas/prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid pärssivaid ravimeid ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda (vt lõigud 4.3, 5.1 ja 5.3).

Toimemehhanismi alusel võib MSPVA-de kasutamine edasi lükata või ära hoida munasarjas folliikulite lõhkemist, mida mõnedel naistel on seostatud pöörduva viljatusega. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või keda uuritakse viljatuse osas, tuleb kaaluda MSPVA-de, sealhulgas Dynastati, kasutamisest loobumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel Dynastati kasutamise järgselt tekib pearinglus, vertiigo või unisus, peavad vältima autojuhtimist või masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Dynastati kõige sagedasem kõrvaltoime on iiveldus. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt või harva ja need on kardiovaskulaarsed toimed, nagu müokardiinfarkt ja raske hüpotensioon, aga ka ülitundlikkusnähud, nagu anafülaksia, angioödeem ja tõsised nahareaktsioonid. Pärgarterite šunteerimise järgselt on Dynastati saavatel patsientidel suurem risk järgnevate kõrvaltoimete tekkeks: kardiovaskulaarsed/trombemboolilised tüsistused (sealhulgas müokardiinfarkt, insult/mööduv ajuisheemia (TIA), kopsuemboolia ja süvaveenide tromboos, vt lõigud 4.3 ja 5.1), sügavad kirurgilised infektsioonid ja sternaalse haava paranemise komplikatsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Järgmistest kõrvaltoimetest teatati patsientidel, kes said parekoksiibi (N=5402) 28 platseebo-kontrollitud uuringus. Ravimi turuletulekujärgselt teavitatud kõrvaltoimed on ära toodud esinemissageduse kategooria all „Teadmata“, sest nende esinemissagedust ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed nimetatud MedDRA terminoloogia järgi ja ära toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage *(≥1/100 kuni <1/10)*	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid				
	Farüngiit, alveolaarne osteiit (kuiv alveoliit)	Ebanormaalne sternaalse haava seroosne eksudatsioon, haavainfektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Operatsiooni-järgne aneemia	Trombotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired				
			Anafülaktiline reaktsioon	

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage *(≥1/100 kuni <1/10)*	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Ainevahetus- ja toitumishäired				
	Hüpokaleemia	Hüperglükeemia anoreksia		
Psühhiaatrilised häired				
	Agitatsioon, unetus			
Närvisüsteemi häired				
	Hüpoesteesia, peapööritus	Tserebrovaskulaarsed häired		
Kõrva ja labürindi kahjustused				
		Kõrvavalu		
Kardiaalsed häired				
		Müokardiinfarkt, bradükardia		Tsirkulatoorne kollaps, südame paispuudulikkus, tahhükardia
Vaskulaarsed häired				
	Hüpertensioon, hüpotensioon	Hüpertensioon (raskenemine), ortostaatiline hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
	Respiratoorne puudulikkus	Kopsuemboolia		Hingeldus
Gastrointestinaalsed häired				
Iiveldus	Kõhuvalu, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus	Gastroduodenaalsed haavandid, gastroösofageaalne refluks, suukuivus, ebaharilik hääl seedetraktis	Pankreatiit, ösofagiit, suu turse (perioraalne turse)	
Naha ja nahaaluskoe häired				
	Sügelus, hüperhidroos	Ekhümoosid, lööve, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
	Seljavalu	Artralgia		
Neeru- ja kuseteede häired				
	Oliguuria		Äge neerupuudulik kus	Neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Perifeerne turse	Asteenia, valu süstekohas, süstekoha reaktsioon		Ülitundlikkus-reaktsioonid nagu anafülaksia ja angioödeem

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage *(≥1/100 kuni <1/10)*	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Laboratoorsed analüüsid				
	Kreatiniini sisalduse tõus veres	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi suurenemine veres, SGOT tõus, SGPT tõus, uurea sisalduse tõus veres.		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
		Protseduurijärgsed tüsistused (nahk)		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
Valdekoksiibi turuletulekujärgselt on teatatud epidermise toksilisest nekrolüüsist, seda ei saa välistada ka parekoksiibi puhul (vt lõik 4.4). Peale selle on MSPVA-de kasutamisel teavitatud veel järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida ei saa välistada ka Dynastati korral: bronhospasm ja hepatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud parekoksiibi üleannustamise juhtumeid on seostatud kõrvaltoimetega, mida on kirjeldatud ka parekoksiibi soovitatud annuste manustamise korral.

Ägeda üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Spetsiifilised antidoodid puuduvad. Parekoksiib on valdekoksiibi eelravim. Valdekoksiibi ei saa eemaldada hemodialüüsi teel. Diurees või uriini alkaliseerimine ei pruugi aidata, sest valdekoksiib seondub ulatuslikult valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid, ATC-kood: M01AH04

Parekoksiib on valdekoksiibi eelravim. Valdekoksiib on selektiivne COX-2 inhibiitor. Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide tootmise eest. On identifitseeritud kaks isovormi: COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mis indutseeritakse pro-inflammatoorsete stiimulite poolt ja on vastutav prostanoidsete valu, põletiku ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 on hõlmatud ka ovulatsioonis, implantatsioonis ja arterioosjuha sulgumises, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valu pertseptsioon ja kognitiivne funktsioon). Tal võib olla osa ka haavandite paranemises. COX-2 on leitud inimese maohaavandeid ümbritsevas koes, kuid tema seost haavandi paranemisega ei ole tõestatud.

Erinevus mõnede COX-1 inhibeerivate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib olla kliiniliselt oluline trombembooliliste reaktsioonidega patsientide jaoks. COX-2 selektiivsed inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seetõttu võib-olla ka endoteliaalse)

prostatsükliini tekkimist ilma trombotsüütide tromboksaani mõjutamata. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole tõestatud.

Parekoksiibi on kasutatud erinevatel suurtel ja väikestel operatsioonidel. Dynastati efektiivsus tehti kindlaks uuringutes, mis käsitlesid operatsioonivalu stomatoloogilises, günekoloogilises (hüsterektoomia korral), ortopeedilises (põlve ja puusa proteesimisel) ning koronaarkirurgias. Esmane tunnetatav valuvaigistav toime ilmnes 7...13 minuti jooksul, kliiniliselt oluline analgeesia ilmnes 23...39 minuti jooksul ja maksimaalne toime kahe tunni jooksul pärast Dynastati ühekordse annuse 40 mg intravenoosset või intramuskulaarset manustamist. 40 mg annuse valuvaigistava toime ulatus oli võrreldav ketorolaki 60 mg intramuskulaarse või ketorolaki 30 mg intravenoosse annusega. Ühekordse annuse järgselt sõltus analgeesia kestus annusest ja kliinilisest valumudelist ning ulatus kuuest tunnist enam kui 12 tunnini.

Parekoksiibi kasutamine kauem kui kolm päeva
Enamikus uuringutes manustati parekoksiibi kuni kolm päeva. Analüüsiti koondandmeid kolmest randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringust, kus uuringuplaanide järgi oli lubatud parekoksiibi kasutamine > 3 päeva. Koondanalüüsis, kus hinnati 676 patsiendi andmeid, manustati 318 patsiendile platseebot ja 358-le parekoksiibi. Parekoksiibiga ravitud patsientidest manustati parekoksiibi 317 patsiendile kuni 4 päeva, 32 patsiendile kuni 5 päeva ja ainult 8 patsienti said ravi kuni 6 päeva ja 1 patsient 7 päeva või kauem. Platseeboga ravitud patsientidest said platseebot 270 patsienti kuni 4 päeva, 43 patsienti kuni 5 päeva ja ainult 3 patsienti kuni 6 päeva ja 2 patsienti 7 päeva või kauem. Mõlema rühma demograafilised andmed olid sarnased. Ravi keskmine (standardhälve) kestus oli parekoksiibi korral 4,1 (0,4) päeva ja platseebo korral 4,2 (0,5) päeva, parekoksiibi korral oli vahemik 4…7 päeva ja platseebo korral 4…9 päeva. Kõrvaltoimete esinemissagedus parekoksiibi 4…7 päeva (mediaankestus 4 päeva) saanud patsientide hulgas oli pärast 3. ravipäeva väike ja sarnane platseeboga.

Opioidide vajadust vähendav toime
Platseebokontrolliga uuringus, milles osalesid ortopeedilised ja üldkirurgiliste operatsioonidega patsiendid (n=1050), manustati haigetele lisaks standardvaluravimitele (sealhulgas opioidid patsiendi kontrollitud analgeesias) Dynastati algannuses 40 mg intravenoosselt, millele järgnes manustamine annuses 20 mg kaks korda ööpäevas minimaalselt 72 tunni vältel. Opioidide kasutamise vähenemine Dynastati saanud haigetel oli 2. ja 3. uuringupäeval vastavalt 7,2 mg ja 2,8 mg (vastavalt 37%-line ja 28%-line vähenemine). Lisaks opioidide kasutamise vähenemisele vähenesid oluliselt ka haigete kirjeldatud opioidide kasutamisest tingitud vaevused. Samuti täheldati aditiivset valuvaigistavat toimet võrreldes ainult opioidide kasutamisega. Täiendavad uuringud muudel kirurgilistel näidustustel andsid samasuguseid tulemusi. Puuduvad andmed selle kohta, et parekoksiibi kasutamisel koos opioididega oleks täheldatud vähem kõrvaltoimeid kui opioidide kasutamisel koos platseeboga.

Seedetrakti uuringud
Lühiajalistes (7 päeva) uuringutes oli endoskoopiliselt leitud mao-kaksteistsõrmiksoole haavandite või erosioonide esinemissagedus Dynastati saanud tervetel noorel ja eakatel (≥65 aastat) uuritavatel (5...21%) küll kõrgem kui platseeborühmas (5...12%), kuid statistiliselt oluliselt madalam kui mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisel täheldatud esinemissagedus (66...90%).

Pärgarteri šundilõikuse järgne ohutusuuring
Lisaks rutiinsele kõrvaltoimetest teatamisele uuriti kahes platseeboga kontrollitud ohutusuuringus eelnevalt sõltumatu ekspertkomitee poolt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriaid. Nende uuringute käigus said patsiendid parekoksiibi vähemalt 3 päeva ja seejärel viidi üle suukaudsele valdekoksiibravile kogukestusega 10…14 päeva. Kõik patsiendid said ravi ajal standardset analgeesiat.
Patsiendid said enne randomiseerimist ja kahe pärgarteri šundilõikuse uuringu jooksul väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet.

Esimeses pärgarteri šundilõikuse uuringus hinnati topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus patsiente, keda raviti i.v. parekoksiibiga annuses 40 mg kaks korda päevas kolme päeva jooksul, seejärel valdekoksiibiga annuses 40 mg kaks korda päevas (parekoksiibi-/valdekoksiibirühm) (n=311)

või platseebo/platseeboga (n=151) 14 päeva. Hinnati üheksat eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriat (kardiovaskulaarsed trombembooliliised sündmused, perikardiit, südame paispuudulikkuse tekkimine või ägenemine, neerupuudulikkus/neerutalitluse häire, seedetrakti ülaosa haavandi tüsistused, suured seedetraktiga mitteseotud verejooksud, infektsioonid, mitteinfektsioossed kopsutüsistused ja surm). Kardiovaskulaarsete/trombembooliliste sündmuste (müokardiinfarkt, isheemia, tserebrovaskulaarsed häired, süvaveenide tromboos ja kopsuemboolia) esinemissagedus oli oluliselt (p <0,05) suurem parekoksiib-/valdekoksiibravi saanute rühmas võrreldes platseebo-/platseeboravi saanute rühmaga nii i.v. manustamise perioodil (vastavalt 2,2% ja 0,0%) kui ka kogu uuringu jooksul (vastavalt 4,8% ja 1,3%). Parekoksiib-/valdekoksiibravi puhul täheldati rohkem operatsioonihaava tüsistusi (eriti rinnakuhaava).

Teises pärgarteri šundilõikuse uuringus hinnati nelja eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriat (kardiovaskulaarne/trombembooliline, neerutalitluse häire/neerupuudulikkus, seedetrakti ülaosa haavand/verejooks, operatsioonihaava tüsistus). Patsiendid randomiseeriti 24 tunni jooksul pärast pärgarteri šundilõikust järgmistesse ravirühmadesse: parekoksiib algannuses 40 mg i.v., seejärel vähemalt kolm päeva 20 mg i.v. iga 12 tunni tagant, seejärel ülejäänud 10 ravipäeva valdekoksiibi p.o. (20 mg iga 12 tunni tagant) (n=544); platseebot i.v., seejärel valdekoksiibi p.o. (n=544), või platseebot i.v., seejärel platseebot p.o. (n=548). Kardiovaskulaarsete/trombembooliliste sündmuste esinemissagedus oli oluliselt (p =0,033) suurem parekoksiib-/valdekoksiibravi saanute rühmas (2,0%) võrreldes platseebo-/platseeboravi saanute rühmaga (0,5%). Platseebo-/valdekoksiibraviga kaasnes samuti suurem kardiovaskulaarsete/trombembooliliste sündmuste esinemissagedus võrreldes platseeboraviga, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Kolm kuuest kardiovaskulaarsest/trombembooliliisest sündmusest platseebo-/valdekoksiibravi rühmas esines platseeboravi ajal, need patsiendid ei saanud valdekoksiibi. Eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriad, mille esinemissagedus oli suurim kõigis kolmes ravirühmas, hõlmasid operatsioonihaava tüsistusi, sealhulgas süvainfektsioone operatsioonikohal ja rinnakuhaava paranemist.

Aktiivse ravi ja platseeboravi vahel ei olnud erinevusi üheski eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategoorias (neerutalitluse häire/neerupuudulikkus, seedetrakti ülaosa haavandi tüsistused või operatsioonihaava tüsistused).

Üldkirurgia ohutusuuring
Ulatuslikus (n=1050) suures ortopeedilises/üldkirurgilises uuringus said patsiendid parekoksiibi i.v. algannuses 40 mg, seejärel 20 mg i.v. iga 12 tunni tagant vähemalt kolm päeva, seejärel ülejäänud 10 ravipäeva valdekoksiibi p.o. (20 mg iga 12 tunni tagant) (n=525); või said platseebot i.v. ja seejärel platseebot p.o. (n=525). Nendel operatsiooni läbi teinud patsientidel ei olnud parekoksiib-/valdekoksiibravi võrdluses platseeboraviga olulisi erinevusi üldises kõrvaltoimete profiilis, sealhulgas eelnevalt teise pärgarteri šundilõikuse uuringu juures mainitud neljas eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategoorias.

Trombotsüütide uuringud
Väikeste korduvate annuste uuringute seerias tervetel noortel ja eakatel uuritavatel ei avaldanud 20 mg ja 40 mg Dynastati kaks korda ööpäevas mingit toimet trombotsüütide agregatsioonile või veritsusele võrreldes platseeboga. Noortel uuritavatel ei avaldanud Dynastat 40 mg kaks korda ööpäevas kliiniliselt olulist toimet atsetüülsalitsüülhappe vahendusel toimuvale trombotsüütide funktsiooni pärssimisele (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse või intramuskulaarse süste järgselt muundub parekoksiib maksas toimuva ensümaatilise hüdrolüüsi tagajärjel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks aineks valdekoksiibiks.

Imendumine
Ekspositsioon valdekoksiibile Dynastati ühekordse annuse järgselt mõõdetuna nii plasmakontsentratsiooni *vs.* kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) kui maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) on kliiniliste annuste vahemikus umbes lineaarne. Manustamisel kaks korda ööpäevas on AUC ja C_{max} lineaarsed kuni annusteni 50 mg intravenoosselt ja 20 mg

intramuskulaarselt. Valdekoksiibi püsikontsentratsioon plasmas saavutati nelja päeva jooksul manustamisel kaks korda päevas.

20 mg parekoksiibi ühekordsete intravenoossete ja intramuskulaarsete annuste kasutamisel saavutatakse valdekoksiibi C_{max} vastavalt umbes 30 minutiga ja umbes 1 tunniga. Hinnatuna AUC ja C_{max} põhjal oli ekspositsioon valdekoksiibile intravenoosse ja intramuskulaarse manustamise korral sarnane. Ekspositsioon parekoksiibile oli sarnane intravenoosse ja intramuskulaarse manustamise korral hinnatuna AUC põhjal. Parekoksiibi keskmine C_{max} intramuskulaarse annustamise järgselt oli madalam kui intravenoosse boolussüsti järgselt, mis on tõenäoliselt tingitud aeglasemast ekstravaskulaarsest imendumisest intramuskulaarsel manustamisel. Seda vähenemist ei peetud kliiniliselt oluliseks, sest valdekoksiibi C_{max} on võrreldav parekoksiibiga intravenoossel ja intramuskulaarsel manustamisel.

Jaotumine
Valdekoksiibi jaotusmaht intravenoosse manustamise järgselt on umbes 55 liitrit. Seondumine plasmavalkudega on umbes 98% kontsentratsioonivahemikus, mis saavutatakse kõrgeima soovitatava annusega 80 mg/ööpäevas. Valdekoksiib, kuid mitte parekoksiib, tungib ulatuslikult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon
Parekoksiib muundub *in vivo* kiiresti ja peaaegu täielikult valdekoksiibiks ja propioonhappeks, kusjuures plasma poolväärtusaeg on umbes 22 minutit. Valdekoksiibi eritumine toimub ulatusliku maksametabolismi kaudu, milles osalevad mitmed mehhanismid, sealhulgas tsütokroom P450(CYP)3A4 ja CYP2C9 isoensüümid ning sulfoonkomponendi glükuronidatsioon (umbes 20%). Inimese plasmas on kindlaks tehtud valdekoksiibi hüdroksüleeritud metaboliit (CYP tee kaudu), mis toimib COX-2 inhibiitorina. Ta moodustab umbes 10% valdekoksiibi kontsentratsioonist. Selle metaboliidi madala kontsentratsiooni tõttu ei ole põhjust eeldada, et ta avaldab olulist kliinilist toimet pärast parekoksiibi raviannuste manustamist.

Eritumine
Valdekoksiib eritub maksa metabolismi kaudu. Alla 5% valdekoksiibist leiti muutumatul kujul uriinist. Parekoksiibi muutumatul kujul uriinist ei leitud ja väljaheites leiti ainult jälgi. Umbes 70% annusest eritub uriiniga inaktiivsete metaboliitidena. Valdekoksiibi plasma kliirens (CL_p) on umbes 6 l/tunnis. Parekoksiibi intravenoosse või intramuskulaarse annuse manustamise järgselt on valdekoksiibi eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 8 tundi.

Eakad
Farmakokineetilistes ja ravi käsitlevates uuringutes on Dynastati manustatud 335 eakale patsiendile (vanuses 65...96 aastat). Tervetel eakatel patsientidel oli valdekoksiibi suukaudne kliirens vähenenud, mille tulemuseks oli valdekoksiibi plasmaekspositsiooni suurenemine umbes 40% võrra võrreldes tervete noorte uuritavatega. Pärast korrigeerimist kehakaalu järgi oli valdekoksiibi püsiekspositsioon plasmas 16% kõrgem eakatel naistel võrreldes eakate meestega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus
Erineva raskusastmega neerukahjustusega patsientidel, kellele manustati 20 mg Dynastati intravenoosselt, kadus parekoksiib plasmast kiiresti. Et valdekoksiibi eritumine neerude kaudu ei ole tema jaotumise seisukohast oluline, ei täheldatud muutusi valdekoksiibi kliirensis isegi raske neerukahjustusega ega dialüüsitavatel patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Mõõdukas maksakahjustus ei põhjustanud parekoksiibi valdekoksiibiks muundumise kiiruse või ulatuse vähenemist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) tuleks ravi alustada poole soovitatud Dynastati annusega ja maksimaalset ööpäevast annust tuleks alandada kuni 40 mg, sest valdekoksiibi ekspositsioon oli taolistel patsientidel enam kui kahekordne (130%). Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud ja seega ei soovitata Dynastati raske maksakahjustusega patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele parekoksiibi kahekordse maksimaalse ekspositsiooni kasutamisel. Siiski, kroonilise toksilisuse uuringutes koertel ja rottidel oli süsteemne ekspositsioon valdekoksiibile (parekoksiibi aktiivne metaboliit) umbes 80% sellest süsteemsest ekspositsioonist, mis esineb eakatel inimestel maksimaalse soovitatava raviannuse 80 mg ööpäevas kasutamisel. Suuremad annused olid seotud nahainfektsioonide süvenemise ja viibinud paranemisega ja see toime on tõenäoliselt seotud COX-2 pärssimisega.

Küülikutel tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes esinesid annustes, mis ei põhjustanud kahjulikke toimeid emale, implantatsioonijärgsed abordid, resorptsioonid ja loote kaalu peetus. Rottidel ei ilmnenud parekoksiibi toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele.

Parekoksiibi toimet raseduse hilises järgus või pre- ja postnataalses perioodis ei ole uuritud.

Kui parekoksiibi manustati ühekordses annuses intravenoosselt imetavatele rottidele, oli parekoksiibi, valdekoksiibi ja ühe valdekoksiibi aktiivse metaboliidi kontsentratsioon piimas sarnane ema plasmakontsentratsioonile.

Parekoksiibi kantserogeensust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaat.
Fosforhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Dynastati ja opioide ei tohi manustada koos samas süstlas.

Süstelahuste Ringer-laktaat või glükoos 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadis kasutamine ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks põhjustab parekoksiibi sadenemise ja **ei ole** seetõttu soovitatav.

Süstevee kasutamine **ei ole** soovitatav, sest saadav lahus ei ole isotooniline.

<u>Pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist</u>
Dynastati ei tohi süstida venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse teisi ravimeid. Venoosne infusioonisüsteem tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist läbi loputada sobiva lahusega (vt lõik 6.6).

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi süstimine venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke (mida ei ole mainitud lõigus 6.6), ei ole soovitatav, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

6.3 Kõlblikkusaeg

Manustamiskõlblikuks muutmata ravimi kõlblikkusaeg on 3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse, mida ei tohi külmutada ega sügavkülmutada, keemilist ja füüsikalist kasutusstabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Manustamiskõlblikuks

muudetud ravimi maksimaalne kõlblikkusaeg on 24 tundi. Kuid võttes arvesse mikroobse infektsiooni riski olulisust süstitavate ravimite kasutamisel, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui nimetatud nõuded ei ole täidetud, siis vastutab ravimi säilitamise ajavahemiku pikkuse eest pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne manustamist ravimi kasutaja. See aeg ei tohi temperatuuril 25°C olla pikem kui 12 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitud klaasviaalid (5 ml), millel on butüülkummist kork, mis on suletud alumiiniumist kaitserõnga ja purpurpunase polüpropüleenist äramurtava kaanega.

Dynastat on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dynastat tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks. Dynastat ei sisalda säilitusaineid. Lahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Lahustid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks
Sobivad lahustid Dynastati manustamiskõlblikuks muutmiseks on:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine
Lüofiliseeritud parekoksiibi (parekoksiibina) manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Eemaldage purpurpunane *flip-off*-kork (eemaldatav) ja sellega paljastub 40 mg parekoksiibi viaali kummikorgi keskmine osa. Tõmmake steriilse nõela abil steriilsesse süstlasse 2 ml sobivat lahustit ja viige lahusti 40 mg viaali, torgates nõela läbi kummikorgi keskmise osa. Lahustage pulber täielikult õrna pöörava liigutuse abil ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne kasutamist. Ühekordseks manustamiseks tuleb kasutada kogu viaali sisu.

Pärast Dynastati manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge ja enne manustamist tuleb kontrollida, et ei esineks sadet ega värvimuutusi. 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dynastat manustada (vt lõik 6.3) või hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on isotooniline.

Lahuse sobivus veeniinfusioonisüsteemi
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida **ainult** intravenoosselt või intramuskulaarselt või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/209/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. jaanuar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pulber viaal: Iga viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud pulbrit sisaldab 40 mg parekoksiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Ravim sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses sisaldab Dynastat umbes 0,44 mmol naatriumi viaali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstepulber).
Valge kuni tuhmvalge pulber.

Lahusti: selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Operatsioonijärgse valu lühiajaline ravi täiskasvanutel.

Selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine
Soovitatav annus on 40 mg intravenoosseks (i.v.) või intramuskulaarseks (i.m.) manustamiseks. Edaspidi tuleb vastavalt vajadusele manustada 20 mg või 40 mg iga 6 kuni 12 tunni tagant, kuid annus ei tohi ületada 80 mg/ööpäevas.

Kuna kardiovaskulaarne risk COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamisel suureneb koos annuse suurenemise ja kasutusajaga, tuleb parekoksiibi kasutada võimalikult lühikese aja vältel ja väikseimas efektiivses ööpäevases annuses. Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1).

Samaaegne kasutamine koos opioidanalgeetikumidega
Opioidanalgeetikume võib kasutada ühel ajal koos parekoksiibiga, kui järgida ülaltoodud annuseid. Kõigis kliinilistes uuringutes manustati parekoksiibi fikseeritud ajavahemike tagant, samas kui opioide manustati vajaduse kohaselt.

Eakad
Tavaliselt ei ole eakatel patsientidel (65-aastastel ja vanematel) annuse kohandamine vajalik. Siiski tuleb alla 50 kg kehakaaluga eakatel patsientidel ravi alustada poole tavaliselt soovitatava Dynastati annusega ja ööpäevane annus ei tohi ületada 40 mg (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Puudub kliiniline kogemus ravimi kasutamisest raske maksakahjustusega patsientidel (≥10 Childi-Pugh skaala järgi), mistõttu on manustamine neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Tavaliselt ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel (5...6 Childi-Pugh skaala järgi) annuse korrigeerimine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) peab ravi Dynastatiga alustama ettevaatlikult ja poole tavaliselt soovitatava annusega ning ööpäevast maksimaalset annust peab langetama 40 mg-ni.

Neerukahjustus
Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) või patsientidel, kellel on eelsoodumus vedelikupeetuse tekkeks, tuleb ravi parekoksiibiga alustada väikseima soovitatava annusega (20 mg). Ravi ajal peab hoolikalt jälgima patsiendi neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Farmakokineetika alusel ei ole annuse korrigeerimine vajalik kerge kuni mõõduka (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) neerukahjustusega patsientidel.

Lapsed
Parekoksiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata parekoksiibi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis
Intravenoosse boolussüsti võib manustada kiiresti otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Kombineerides lahuses Dynastati koos teiste ravimitega võib tekkida sade, mistõttu ei tohi Dynastati teiste ravimitega segada, ei manustamiskõlblikuks muutes ega süstides. Nendel patsientidel, kellel kasutatakse sama infusioonisüsteemi ka teiste ravimite süstimiseks, tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist süsteem korralikult läbi loputada selleks ettenähtud sobiva lahusega.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida **ainult** intravenoosselt või intramuskulaarselt või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5 %) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Süstimine venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke (mida ei ole ülal mainitud), **ei ole** soovitatav, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Mis tahes varem esinenud allergiline reaktsioon ravimile, eriti nahareaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimireaktsiooni sündroom koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*, DRESS-sündroom), toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem ning sulfoonamiidide suhtes teadaoleva ülitundlikkusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Äge peptiline haavand või seedetrakti verejooks.

Patsiendid, kellel on esinenud bronhospasm, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või teised allergilist laadi reaktsioonid pärast atsetüülsalitsüülhappe, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) või COX-2 inhibiitoreid sisaldavate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamist.

Raseduse kolmas trimester ja imetamine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Raske maksakahjustus (seerumi albumiinisisaldus <25 g/l või ≥10 Childi-Pugh skaala järgi).

Põletikuline soolehaigus.

Südame paispuudulikkus (NYHA II–IV).

Operatsioonijärgse valu raviks pärast pärgarteri šundilõikust (*coronary artery bypass graft*, CABG) (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dynastati kasutamist on uuritud stomatoloogilises, ortopeedilises, günekoloogilises (peamiselt hüsterektoomia korral) ja koronaarkirurgias pärgarterite šunteerimisel. Kasutamisest kirurgia teistes alaharudes (näiteks seedetrakti või uroloogiliste operatsioonide korral) on kogemused piiratud (vt lõik 5.1).

Teisi manustamisviise, peale intramuskulaarse või intraartikulaarse, pole uuritud ning neid ei tohi kasutada.

Kõrvaltoimete tekkimise suurenenud võimaluse tõttu suuremate parekoksiibi, teiste COX-2 inhibiitorite ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete annuste korral tuleb parekoksiibiga ravitavaid patsiente pärast annuse suurendamist jälgida ja juhul, kui ravi efektiivsus ei ole tõusnud, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi (vt lõik 4.2). Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel ravi ajal mõne allpool nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda parekoksiibravi lõpetamist.

<u>Südame-veresoonkond</u>
COX-2 inhibiitoreid on pikaajalisel kasutamisel seostatud suurenenud kardiovaskulaarsete ja trombootiliste kõrvaltoimete riskiga. Ühekordse annusega seotud riski täpset suurust ei ole määratud, samuti ei ole ravi täpset kestust seostatud suurenenud riskiga.

Parekoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

Kui neil patsientidel esineb seisundi kliiniline halvenemine või spetsiifilised kliinilised sümptomid, tuleb rakendada sobivaid meetmeid ja kaaluda parekoksiibravi lõpetamist. Dynastati ei ole uuritud teiste kardiovaskulaarse revaskularisatsiooni protseduuride puhul peale pärgarteri šunteerimise (*coronary artery bypass graft*, CABG). Uuringud teiste operatsioonide puhul peale CABG protseduuride hõlmavad patsiente, kes kuuluvad Ameerika Anestesioloogide Ühingu (*American Society of Anaesthesiology*, ASA) füüsilise seisundi klassifikatsiooni järgi ainult I…III klassi.

Atsetüülsalitsüülhape ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)
COX-2 inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet kardiovaskulaarsete trombembooliliste haiguste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsioonile. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõik 5.1). Dynastati samaaegsel kasutamisel koos varfariiniga ja teiste suukaudsete antikoagulantidega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5). Parekoksiibi ja teiste atsetüülsalitsüülhapet mitte sisaldavate MSPVA-de samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Dynastat võib maskeerida palavikku ja teisi põletiku tunnuseid (vt lõik 5.1). Üksikjuhtudel on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisel ja Dynastatiga tehtud mittekliinilistes uuringutes kirjeldatud pehmete kudede infektsioonide süvenemist (vt lõik 5.3). Kirurgilistel patsientidel, kes saavad Dynastati, tuleb lõikehaava hoolikalt infektsiooninähtude suhtes jälgida.

Seedetrakt
Parekoksiibiga ravitavatel patsientidel on esinenud ülemise gastrointestinaaltrakti (GI) komplikatsioone (perforatsioonid, haavandid või verejooksud), mis on mõnikord lõppenud letaalselt. Ettevaatlik tuleb olla neid patsiente ravides, kellel esineb suur risk gastrointestinaalsete kaebuste tekkimiseks ravis mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega. Need on eakad või patsiendid, kelle anamneesis on mõni varasem seedetrakti haigus nagu haavand ja verejooks, või patsiendid, kes kasutavad samaaegselt atsetüülsalitsüülhapet. Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete klassi seostatakse samuti seedetrakti tüsistustega samaaegselt glükokortikoide, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid, teisi tromboosivastaseid ravimeid, teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid manustavatel või alkoholi tarbivatel patsientidel. Parekoksiibi kasutamisel koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes) suureneb veelgi gastrointestinaalsete kõrvaltoimete (seedetrakti haavand või muud seedetrakti tüsistused) tekkerisk.

Nahareaktsioonid
Parekoksiibi saavate patsientide turustamisjärgsel jälgimisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas multiformsest erüteemist, eksfoliatiivsest dermatiidist ja Stevensi-Johnsoni sündroomist (millest mõned on fataalsed). Lisaks on valdekoksiibi (parekoksiibi aktiivne metaboliit) saavate patsientide turustamisjärgsel jälgimisel teatatud toksilise epidermaalse nekrolüüsi fataalsetest juhtudest. Neid reaktsioone ei saa välistada parekoksiibi kasutamisel (vt lõik 4.8). Mõnesid MSPVA-sid ja selektiivseid COX-2 inhibiitoreid on seostatud generaliseerunud villilise, samale asukohale tekkiva ravimilööbe tekkeriski suurenemisega. Tuginedes tselekoksiibi ja valdekoksiibi ekspositsiooniga seoses teatatud muudele tõsistele nahareaktsioonidele, võib ekspositsioon parekoksiibile kutsuda esile DRESS-sündroomi. Tundub, et patsientidel on nende reaktsioonide suurim tekkimise risk varase ravi käigus, reaktsioon tekib enamustel juhtudel esimese ravikuu jooksul.

Arstid peavad patsiente jälgima võimalike ravimiga seotud nahareaktsioonide tekkimise suhtes, kasutades selleks lisavisiite. Patsientidele tuleb selgitada, et mis tahes nahareaktsiooni tekkimisel tuleb kohe võtta ühendust oma arstiga.

Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb parekoksiibravi katkestada. On teada, et nii COX-2 selektiivsete inhibiitorite kui ka teiste MSPVA-de ja muude ravimite kasutamisel võivad tekkida tõsised nahareaktsioonid. Siiski on tõsiste nahareaktsioonide hulk valdekoksiibi (parekoksiibi aktiivne metaboliit) kasutamisel suurem kui teiste COX-2 selektiivsete inhibiitorite kasutamisel. Patsientidel, kellel on anamneesis allergia sulfoonamiididele, võib esineda suurem nahareaktsioonide risk (vt lõik 4.3) Tõsiseid nahareaktsioone võib esineda ka patsientidel, kes ei ole ülitundlikud sulfoonamiidide suhtes.

Ülitundlikkus
Turuletulekujärgselt on valdekoksiibi ja parekoksiibi kasutamisel täheldatud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaksia ja angioödeem) (vt lõik 4.8). Mõned nendest reaktsioonidest on esinenud patsientidel, kellel on anamneesis allergilist tüüpi reaktsioonid sulfoonamiididele (vt lõik 4.3). Parekoksiibi kasutamine tuleb esimeste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel katkestada.

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsise hüpotensiooni juhtudest, mis tekkisid vahetult pärast parekoksiibi manustamist. Mõned eelpoolnimetatud juhtudest on esinenud ilma teiste anafülaksia sümptomiteta. Arst peab olema valmis ravima tõsist hüpotensiooni.

Vedelikupeetus, turse, neerud
Nagu teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ravimite korral, on ka mõningatel parekoksiibi kasutavatel patsientidel täheldatud vedelikupeetust ja turseid. Seega tuleb parekoksiibi kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südametalitluse häired, esineb turse või teised seisundid, mis soodustavad vedelikupeetust või mida vedelikupeetus süvendab, sh patsiendid, kes kasutavad diureetikume, või muidu hüpovoleemia riskiga patsiendid. Kui ilmnevad kliinilised tõendid nende patsientide seisundi halvenemisest, tuleb võtta kasutusele sobivad meetmed, nt kaaluda parekoksiibi kasutamise katkestamist.

Turuletulekujärgselt on parekoksiibi saavatel patsientidel täheldatud ägedat neerupuudulikkust (vt lõik 4.8). Et prostaglandiinide sünteesi pärssimine võib kaasa tuua neerufunktsiooni halvenemise ja vedelikupeetuse, tuleb olla ettevaatlik Dynastati manustamisel neerukahjustusega (vt lõik 4.2) või hüpertensiooniga patsientidele või patsientidele, kellel esineb südame või maksafunktsiooni häire või muu seisund, millega kaasneb kalduvus vedelikupeetusele.

Ettevaatust tuleb rakendada Dynastati ravi alustamisel dehüdratsiooniga patsientidel. Taolistel juhtudel soovitatakse patsiendid enne rehüdreerida ja seejärel alustada ravi Dynastatiga.

Hüpertensioon
Nagu kõik MSPVA-d, võib ka parekoksiib põhjustada hüpertensiooni või süvendada olemasolevat hüpertensiooni, mõlemad seisundid võivad suurendada kardiovaskulaarsete sündmuste esinemissagedust. Hüpertensiooniga patsiendid peavad ettevaatusega kasutama parekoksiibi. Ravi alustamisel ja ravi ajal parekoksiibiga tuleb hoolikalt jälgida vererõhku. Vererõhu märkimisväärse tõusu puhul tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist.

Maksakahjustus
Dynastati tuleb kasutada ettevaatlikult mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos suukaudsete hüübimisvastaste ainetega
Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamine koos suukaudsete hüübimisvastaste ainetega suurendab veritsemisohtu. Suukaudsete hüübimisvastaste ainete hulka kuuluvad varfariini/kumariini tüüpi ja uudsed suukaudsed hüübimisvastased ained (nt apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan) (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed
Esimestel päevadel pärast ravi alustamist Dynastatiga tuleb jälgida antikoagulantravi (varfariini või teisi suukaudseid antikoagulante) saavaid patsiente, sest neil esineb suurenenud risk verejooksude tekkeks. Seepärast tuleb suukaudseid antikoagulante saavatel patsientidel tähelepanelikult jälgida protrombiini aega (INR), eriti esimese paari päeva jooksul pärast parekoksiibravi alustamist või parekoksiibi annuse muutmist (vt lõik 4.4).

Dynastatil puudub toime atsetüülsalitsüülhappe vahendusel toimuvale trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele või veritsusajale. Kliinilised uuringud näitavad, et Dynastati võib anda koos atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega (≤ 325 mg). Läbi viidud uuringutes on näidatud, et nagu ka teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete puhul, esineb suurem gastrointestinaalse haavandumise

ja teiste gastrointestinaalsete komplikatsioonide risk samaaegsel atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste manustamisel võrreldes ainult parekoksiibiga (vt lõik 5.1).

Parekoksiibi ja hepariini samaaegne kasutamine ei mõjutanud hepariini farmakodünaamikat (aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg) võrreldes hepariini monoteraapiaga.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, sealhulgas COX-2 inhibiitorite inhibeeriv toime prostaglandiinidele võib vähendada angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, beetablokaatorite ja diureetikumide toimet. Seda koostoimet tuleb arvestada patsientide puhul, kes kasutavad parekoksiibi samaaegselt AKE-inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide, beetablokaatorite ja diureetikumidega.

Vähenenud vedelikumahuga (kaasa arvatud diureetilist ravi saavatel patsientidel) või kahjustunud neerutalitlusega eakatel patsientidel võib MSPVA-de, sealhulgas COX-2 inhibiitorite koosmanustamine AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistidega põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist ning võib tekkida äge neerupuudulikkus. Need toimed on tavaliselt pöörduvad.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimite samaaegsel manustamisel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning neerufunktsiooni jälgimise vajadust tuleb hinnata samaaegset ravi alustades ja edaspidi perioodiliselt.

Arvatakse, et mittesteroidsete põletikuvastaste ainete toime tõttu prostaglandiinidele suurendab mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegne kasutamine tsüklosporiini ja takroliimuse nefrotoksilist toimet. Parekoksiibi ja nimetatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Dynastati võib manustada koos opioidanalgeetikumidega. Kliinilistes uuringutes vähenes parekoksiibi samaaegsel kasutamisel oluliselt vajaduse kohaselt manustatud opioidide ööpäevane vajadus.

<u>Teiste ravimpreparaatide toime parekoksiibi (või tema aktiivse metaboliidi valdekoksiibi) farmakokineetikale</u>
Parekoksiib hüdrolüüsub kiiresti aktiivseks metaboliidiks valdekoksiibiks. Inimesel näitasid uuringud, et valdekoksiibi metabolismi vahendatakse peamiselt CYP3A4 ja 2C9 isoensüümide kaudu.

Plasma ekspositsioon (AUC ja C_{max}) valdekoksiibile suurenes (vastavalt 62% ja 19%) samaaegsel manustamisel flukonasooliga (peamiselt CYP2C9 inhibiitor), mis näitab, et parekoksiibi annust tuleb flukonasooli ravi saavatel patsientidel vähendada.

Plasma ekspositsioon (AUC ja C_{max}) valdekoksiibile suurenes (vastavalt 38% ja 24%) samaaegsel manustamisel ketokonasooliga (CYP3A4 inhibiitor). Siiski ei ole ketokonasooli saavatel patsientidel tavaliselt vaja annust korrigeerida.

Ensüümiinduktsiooni toimet ei ole uuritud. Valdekoksiibi metabolism võib intensiivistuda samaaegsel manustamisel ensüümi indutseerijatega nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin või deksametasoon.

<u>Parekoksiibi (või tema aktiivse metaboliidi valdekoksiibi) toime teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale</u>
Ravi valdekoksiibiga (40 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) põhjustas dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) plasmakontsentratsiooni kolmekordse tõusu. Seetõttu tuleb Dynastati samaaegsel manustamisel ravimpreparaatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 vahendusel ja mille terapeutiline vahemik on kitsas (näiteks flekainiid, propafenoon, metoprolool), olla ettevaatlik.

Plasma ekspositsioon omeprasoolile (CYP 2C19 substraat) annuses 40 mg üks kord ööpäevas suurenes 46% võrra pärast valdekoksiibi manustamist annuses 40 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva vältel, samal ajal kui plasma ekspositsioon valdekoksiibile ei muutunud. Need tulemused näitavad, et kuigi valdekoksiib ei metaboliseeru CYP2C19 vahendusel, võib ta olla selle isoensüümi inhibiitoriks.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Dynastati manustamisel koos ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt on CYP2C19 substraadid (näiteks fenütoiin, diasepaam või imipramiin).

Kahes farmakokineetilise koostoime uuringus reumatoidartriidiga patsientidel, kes said metotreksaati stabiilse annusena (5…20 mg nädalas ühekordse suukaudse või intramuskulaarse annusena) kord nädalas, avaldas suukaudselt manustatud valdekoksiib (10 mg kaks korda ööpäevas või 40 mg kaks korda ööpäevas) vähe või ei avaldanud toimet metotreksaadi püsikontsentratsioonile plasmas. Metotreksaadi manustamisel samaaegselt mittesteroidse põletikuvastase ainega tuleb siiski olla ettevaatlik, kuna mittesteroidse põletikuvastase aine manustamise tulemusena võivad metotreksaadi tasemed vereplasmas tõusta. Parekoksiibi ja metotreksaadi samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda metotreksaadiga seotud kahjulike toimete jälgimist.

Valdekoksiibi ja liitiumi samaaegne manustamine andis tulemuseks olulise languse liitiumi seerumi kliirensis (25%) ja neerukliirensis (30%), millega kaasnes 34% võrra suurem seerumi ekspositsioon võrreldes liitiumi monoteraapiaga. Liitiumi kontsentratsiooni seerumis tuleb hoolikalt jälgida, kui liitiumi ravi saavatel patsientidel alustatakse või muudetakse ravi parekoksiibiga.

Valdekoksiibi samaaegne manustamine koos glibenklamiidiga (CYP3A4 substraat) ei muutnud glibenklamiidi farmakokineetikat (ekspositsioon) ega farmakodünaamikat (suhkru ja insuliini tase veres).

Süstitavad anesteetikumid
Kui samaaegselt manustati parekoksiibi 40 mg intravenoosselt ja propofooli (CYP2C9 substraat) või midasolaami (CYP3A4 substraat), ei muutunud intravenoosse propofooli ega intravenoosse midasolaami farmakokineetika (metabolism ja ekspositsioon) ega farmakodünaamika (EEG, psühhomotoorsed testid ja narkoosist ärkamine). Lisaks ei mõjutanud valdekoksiibi samaaegne manustamine kliiniliselt oluliselt suukaudse midasolaami CYP 3A4 vahendusel toimuvat metabolismi maksas ega soolestikus. Intravenoosse parekoksiibi 40 mg manustamine ei mõjutanud oluliselt intravenoosse fentanüüli ega intravenoosse alfentaniili (CYP3A4 substraadid) farmakokineetikat.

Inhalatsioonianesteetikumid
Ei ole tehtud ametlikke koostoime uuringuid. Kirurgia-alastes uuringutes, kus parekoksiibi manustati operatsioonieelselt, ei täheldatud parekoksiibi ja inhalatsioonianesteetikume lämmastikoksiidi ning isofluraani saavatel patsientidel farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Parekoksiibi kasutamise kohta rasedatel või sünnituse ajal ei ole piisavalt andmeid. Samas võib prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine rasedust negatiivselt mõjutada. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad nurisünnituse suurenenud riskile pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varases staadiumis. Prostaglandiini sünteesi inhibiitorite, sealhulgas parekoksiibi, manustamine loomadel on põhjustanud suurenenud pre- ja postimplantatsioonilist embrüote ning loodete hukkumist (vt lõigud 5.1 ja 5.3). Alates 20. rasedusnädalast võib Dynastati kasutamine põhjustada loote neerufunktsiooni häirest tingitud oligohüdramnioni. See võib tekkida kohe pärast ravi alustamist ja on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduv. Lisaks on teatatud ravijärgsetest arterioosjuha ahenemise juhtudest teisel trimestril, enamik neist taandus pärast ravi katkestamist. Seetõttu ei tohi raseduse esimese ja teise trimestri ajal Dynastati ilma tungiva vajaduseta kasutada. Kui Dynastati kasutab naine, kes soovib rasestuda või kelle rasedus on esimeses ja teises trimestris, peab annus olema nii väike ja ravi kestus nii lühike kui võimalik. Alates 20. rasedusnädalast tuleb pärast Dynastati mitmepäevast kasutamist kaaluda raseda sünnituseelset jälgimist oligohüdramnioni ja arterioosjuha ahenemise suhtes. Oligohüdramnioni või arterioosjuha ahenemise tuvastamisel tuleb Dynastati kasutamine lõpetada.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:
- kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegset ahenemist/sulgumist ja pulmonaalset hüpertensiooni);

- neerufunktsiooni häiret (vt eespool);

raseduse lõpus emal ja vastsündinul:

- veritsusaja võimalikku pikenemist, st avaldada trombotsüütide agregatsiooni vastast toimet, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste manustamisel;
- emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tagajärjel sünnitustegevus hilineb või pikeneb.

Seetõttu on Dynastat raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine
Parekoksiibi ühekordse annuse manustamine imetavatele naistele pärast keisrilõiget põhjustas suhteliselt väikese koguse parekoksiibi ja selle aktiivse metaboliidi valdekoksiibi imendumise rinnapiima, mis andis vastsündinule suhteliselt väikese annuse (ligikaudu 1% kaaluga kohandatud ema annusest). Dynastati ei tohi manustada imetavatele naistele (vt lõik 4.3).

Fertiilsus
Dynastati nagu ka teisi tsüklooksügenaas/prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid pärssivaid ravimeid ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda (vt lõigud 4.3, 5.1 ja 5.3).

Toimemehhanismi alusel võib MSPVA-de kasutamine edasi lükata või ära hoida munasarjas folliikulite lõhkemist, mida mõnedel naistel on seostatud pöörduva viljatusega. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või keda uuritakse viljatuse osas, tuleb kaaluda MSPVA-de, sealhulgas Dynastati, kasutamisest loobumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel Dynastati kasutamise järgselt tekib pearinglus, vertiigo või unisus, peavad vältima autojuhtimist või masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Dynastati kõige sagedasem kõrvaltoime on iiveldus. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt või harva ja need on kardiovaskulaarsed toimed, nagu müokardiinfarkt ja raske hüpotensioon, aga ka ülitundlikkusnähud, nagu anafülaksia, angioödeem ja tõsised nahareaktsioonid. Pärgarterite šunteerimise järgselt on Dynastati saavatel patsientidel suurem risk järgnevate kõrvaltoimete tekkeks: kardiovaskulaarsed/trombemboolilised tüsistused (sealhulgas müokardiinfarkt, insult/mööduv ajuisheemia (TIA), kopsuemboolia ja süvaveenide tromboos, vt lõigud 4.3 ja 5.1), sügavad kirurgilised infektsioonid ja sternaalse haava paranemise komplikatsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Järgmistest kõrvaltoimetest teatati patsientidel, kes said parekoksiibi (N=5402) 28 platseebo-kontrollitud uuringus. Ravimi turuletulekujärgselt teavitatud kõrvaltoimed on ära toodud esinemissageduse kategooria all „Teadmata“, sest nende esinemissagedust ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed nimetatud MedDRA terminoloogia järgi ja ära toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid				
	Farüngiit, alveolaarne osteiit (kuiv alveoliit)	Ebanormaalne sternaalse haava seroosne eksudatsioon, haavainfektsioon		

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage *(≥1/100 kuni <1/10)*	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Vere ja lümfisüsteemi häired				
	Operatsiooni-järgne aneemia	Trombotsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired				
			Anafülaktiline reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired				
	Hüpokaleemia	Hüperglükeemia anoreksia		
Psühhiaatrilised häired				
	Agitatsioon, unetus			
Närvisüsteemi häired				
	Hüpoesteesia, peapööritus	Tserebrovaskulaarsed häired		
Kõrva ja labürindi kahjustused				
		Kõrvavalu		
Kardiaalsed häired				
		Müokardiinfarkt, bradükardia		Tsirkulatoorne kollaps, südame paispuudulikkus, tahhükardia
Vaskulaarsed häired				
	Hüpertensioon, hüpotensioon	Hüpertensioon (raskenemine), ortostaatiline hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
	Respiratoorne puudulikkus	Kopsuemboolia		Hingeldus
Gastrointestinaalsed häired				
Iiveldus	Kõhuvalu, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus	Gastroduodenaalsed haavandid, gastroösofageaalne refluks, suukuivus, ebaharilik hääl seedetraktis	Pankreatiit, ösofagiit, suu turse (perioraalne turse)	
Naha ja nahaaluskoe häired				
	Sügelus, hüperhidroos	Ekhümoosid, lööve, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
	Seljavalu	Artralgia		
Neeru- ja kuseteede häired				
	Oliguuria		Äge neerupuudulikkus	Neerupuudulikkus

Kõrvaltoimete sagedus				
Väga sage (≥1/10)	Sage *(≥1/100 kuni <1/10)*	*Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)*	*Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)*	*Teadmata*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Perifeerne turse	Asteenia, valu süstekohas, süstekoha reaktsioon		Ülitundlikkusreaktsioonid nagu anafülaksia ja angioödeem
Laboratoorsed analüüsid				
	Kreatiniini sisalduse tõus veres	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi suurenemine veres, SGOT tõus, SGPT tõus, uurea sisalduse tõus veres.		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused				
		Protseduurijärgsed tüsistused (nahk)		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
Valdekoksiibi turuletulekujärgselt on teatatud epidermise toksilisest nekrolüüsist, seda ei saa välistada ka parekoksiibi puhul (vt lõik 4.4). Peale selle on MSPVA-de kasutamisel teavitatud veel järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida ei saa välistada ka Dynastati korral: bronhospasm ja hepatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud parekoksiibi üleannustamise juhtumeid on seostatud kõrvaltoimetega, mida on kirjeldatud ka parekoksiibi soovitatud annuste manustamise korral.

Ägeda üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Spetsiifilised antidoodid puuduvad. Parekoksiib on valdekoksiibi eelravim. Valdekoksiibi ei saa eemaldada hemodialüüsi teel. Diurees või uriini alkaliseerimine ei pruugi aidata, sest valdekoksiib seondub ulatuslikult valkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid, ATC-kood: M01AH04

Parekoksiib on valdekoksiibi eelravim. Valdekoksiib on selektiivne COX-2 inhibiitor. Tsüklooksügenaas vastutab prostaglandiinide tootmise eest. On identifitseeritud kaks isovormi: COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mis indutseeritakse pro-inflammatoorsete stiimulite poolt ja on vastutav prostanoidsete valu, põletiku ja palavikumediaatorite sünteesi eest. COX-2 on hõlmatud ka ovulatsioonis, implantatsioonis ja arterioosjuha sulgumises, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi funktsioonides (palaviku induktsioon, valu pertseptsioon ja

kognitiivne funktsioon). Tal võib olla osa ka haavandite paranemises. COX-2 on leitud inimese maohaavandeid ümbritsevas koes, kuid tema seost haavandi paranemisega ei ole tõestatud.

Erinevus mõnede COX-1 inhibeerivate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib olla kliiniliselt oluline trombembooliliste reaktsioonidega patsientide jaoks. COX-2 selektiivsed inhibiitorid vähendavad süsteemse (ja seetõttu võib-olla ka endoteliaalse) prostatsükliini tekkimist ilma trombotsüütide tromboksaani mõjutamata. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole tõestatud.

Parekoksiibi on kasutatud erinevatel suurtel ja väikestel operatsioonidel. Dynastati efektiivsus tehti kindlaks uuringutes, mis käsitlesid operatsioonivalu stomatoloogilises, günekoloogilises (hüsterektoomia korral), ortopeedilises (põlve ja puusa proteesimisel) ning koronaarkirurgias. Esmane tunnetatav valuvaigistav toime ilmnes 7...13 minuti jooksul, kliiniliselt oluline analgeesia ilmnes 23...39 minuti jooksul ja maksimaalne toime kahe tunni jooksul pärast Dynastati ühekordse annuse 40 mg intravenoosset või intramuskulaarset manustamist. 40 mg annuse valuvaigistava toime ulatus oli võrreldav ketorolaki 60 mg intramuskulaarse või ketorolaki 30 mg intravenoosse annusega. Ühekordse annuse järgselt sõltus analgeesia kestus annusest ja kliinilisest valumudelist ning ulatus kuuest tunnist enam kui 12 tunnini.

Parekoksiibi kasutamine kauem kui kolm päeva
Enamikus uuringutes manustati parekoksiibi kuni kolm päeva. Analüüsiti koondandmeid kolmest randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringust, kus uuringuplaanide järgi oli lubatud parekoksiibi kasutamine > 3 päeva. Koondanalüüsis, kus hinnati 676 patsiendi andmeid, manustati 318 patsiendile platseebot ja 358-le parekoksiibi. Parekoksiibiga ravitud patsientidest manustati parekoksiibi 317 patsiendile kuni 4 päeva, 32 patsiendile kuni 5 päeva ja ainult 8 patsienti said ravi kuni 6 päeva ja 1 patsient 7 päeva või kauem. Platseeboga ravitud patsientidest said platseebot 270 patsienti kuni 4 päeva, 43 patsienti kuni 5 päeva ja ainult 3 patsienti kuni 6 päeva ja 2 patsienti 7 päeva või kauem. Mõlema rühma demograafilised andmed olid sarnased. Ravi keskmine (standardhälve) kestus oli parekoksiibi korral 4,1 (0,4) päeva ja platseebo korral 4,2 (0,5) päeva, parekoksiibi korral oli vahemik 4…7 päeva ja platseebo korral 4…9 päeva. Kõrvaltoimete esinemissagedus parekoksiibi 4…7 päeva (mediaankestus 4 päeva) saanud patsientide hulgas oli pärast 3. ravipäeva väike ja sarnane platseeboga.

Opioidide vajadust vähendav toime
Platseebokontrolliga uuringus, milles osalesid ortopeedilised ja üldkirurgiliste operatsioonidega patsiendid (n=1050), manustati haigetele lisaks standardvaluravimitele (sealhulgas opioidid patsiendi kontrollitud analgeesias) Dynastati algannuses 40 mg intravenoosselt, millele järgnes manustamine annuses 20 mg kaks korda ööpäevas minimaalselt 72 tunni vältel. Opioidide kasutamise vähenemine Dynastati saanud haigetel oli 2. ja 3. uuringupäeval vastavalt 7,2 mg ja 2,8 mg (vastavalt 37%-line ja 28%-line vähenemine). Lisaks opioidide kasutamise vähenemisele vähenesid oluliselt ka haigete kirjeldatud opioidide kasutamisest tingitud vaevused. Samuti täheldati aditiivset valuvaigistavat toimet võrreldes ainult opioidide kasutamisega. Täiendavad uuringud muudel kirurgilistel näidustustel andsid samasuguseid tulemusi. Puuduvad andmed selle kohta, et parekoksiibi kasutamisel koos opioididega oleks täheldatud vähem kõrvaltoimeid kui opioidide kasutamisel koos platseeboga.

Seedetrakti uuringud
Lühiajalistes (7 päeva) uuringutes oli endoskoopiliselt leitud mao-kaksteistsõrmiksoole haavandite või erosioonide esinemissagedus Dynastati saanud tervetel noorel ja eakatel (≥65 aastat) uuritavatel (5...21 %) küll kõrgem kui platseeborühmas (5...12 %), kuid statistiliselt oluliselt madalam kui mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisel täheldatud esinemissagedus (66...90%).

Pärgarteri šundilõikuse järgne ohutusuuring
Lisaks rutiinsele kõrvaltoimetest teatamisele uuriti kahes platseeboga kontrollitud ohutusuuringus eelnevalt sõltumatu ekspertkomitee poolt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriaid. Nende uuringute käigus said patsiendid parekoksiibi vähemalt 3 päeva ja seejärel viidi üle suukaudsele valdekoksiibravile kogukestusega 10…14 päeva. Kõik patsiendid said ravi ajal standardset analgeesiat.

Patsiendid said enne randomiseerimist ja kahe pärgarteri šundilõikuse uuringu jooksul väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet.

Esimeses pärgarteri šundilõikuse uuringus hinnati topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus patsiente, keda raviti i.v. parekoksiibiga annuses 40 mg kaks korda päevas kolme päeva jooksul, seejärel valdekoksiibiga annuses 40 mg kaks korda päevas (parekoksiibi-/valdekoksiibirühm) (n=311) või platseebo/platseeboga (n=151) 14 päeva. Hinnati üheksat eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriat (kardiovaskulaarsed trombemboolilised sündmused, perikardiit, südame paispuudulikkuse tekkimine või ägenemine, neerupuudulikkus/neerutalitluse häire, seedetrakti ülaosa haavandi tüsistused, suured seedetraktiga mitteseotud verejooksud, infektsioonid, mitteinfektsioossed kopsutüsistused ja surm). Kardiovaskulaarsete/trombemboolilistе sündmuste (müokardiinfarkt, isheemia, tserebrovaskulaarsed häired, süvaveenide tromboos ja kopsuemboolia) esinemissagedus oli oluliselt (p<0,05) suurem parekoksiib-/valdekoksiibravi saanute rühmas võrreldes platseebo-/platseeboravi saanute rühmaga nii i.v. manustamise perioodil (vastavalt 2,2% ja 0,0%) kui ka kogu uuringu jooksul (vastavalt 4,8% ja 1,3%). Parekoksiib-/valdekoksiibravi puhul täheldati rohkem operatsioonihaava tüsistusi (eriti rinnakuhaava).

Teises pärgarteri šundilõikuse uuringus hinnati nelja eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriat (kardiovaskulaarne/trombemboolilіne, neerutalitluse häire/neerupuudulikkus, seedetrakti ülaosa haavand/verejooks, operatsioonihaava tüsistus). Patsiendid randomiseeriti 24 tunni jooksul pärast pärgarteri šundilõikust järgmistesse ravirühmadesse: parekoksiib algannuses 40 mg i.v., seejärel vähemalt kolm päeva 20 mg i.v. iga 12 tunni tagant, seejärel ülejäänud 10 ravipäeva valdekoksiibi p.o. (20 mg iga 12 tunni tagant) (n=544); platseebot i.v., seejärel valdekoksiibi p.o. (n=544), või platseebot i.v., seejärel platseebot p.o. (n=548). Kardiovaskulaarsete/trombemboolilistе sündmuste esinemissagedus oli oluliselt (p=0,033) suurem parekoksiib-/valdekoksiibravi saanute rühmas (2,0%) võrreldes platseebo-/platseeboravi saanute rühmaga (0,5%). Platseebo-/valdekoksiibraviga kaasnes samuti suurem kardiovaskulaarsete/trombemboolilistе sündmuste esinemissagedus võrreldes platseeboraviga, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Kolm kuuest kardiovaskulaarsest/trombemboolilisest sündmusest platseebo-/valdekoksiibravi rühmas esines platseeboravi ajal, need patsiendid ei saanud valdekoksiibi. Eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategooriad, mille esinemissagedus oli suurim kõigis kolmes ravirühmas, hõlmasid operatsioonihaava tüsistusi, sealhulgas süvainfektsioone operatsioonikohal ja rinnakuhaava paranemist.

Aktiivse ravi ja platseeboravi vahel ei olnud erinevusi üheski eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategoorias (neerutalitluse häire/neerupuudulikkus, seedetrakti ülaosa haavandi tüsistused või operatsioonihaava tüsistused).

Üldkirurgia ohutusuuring
Ulatuslikus (n=1050) suures ortopeedilises/üldkirurgilises uuringus said patsiendid parekoksiibi i.v. algannuses 40 mg, seejärel 20 mg i.v. iga 12 tunni tagant vähemalt kolm päeva, seejärel ülejäänud 10 ravipäeva valdekoksiibi p.o. (20 mg iga 12 tunni tagant) (n=525); või said platseebot i.v. ja seejärel platseebot p.o. (n=525). Nendel operatsiooni läbi teinud patsientidel ei olnud parekoksiib-/valdekoksiibravi võrdluses platseeboraviga olulisi erinevusi üldises kõrvaltoimete profiilis, sealhulgas eelnevalt teise pärgarteri šundilõikuse uuringu juures mainitud neljas eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoimete kategoorias.

Trombotsüütide uuringud
Väikeste korduvate annuste uuringute seerias tervetel noortel ja eakatel uuritavatel ei avaldanud 20 mg ja 40 mg Dynastati kaks korda ööpäevas mingit toimet trombotsüütide agregatsioonile või veritsusele võrreldes platseeboga. Noortel uuritavatel ei avaldanud Dynastat 40 mg kaks korda ööpäevas kliiniliselt olulist toimet atsetüülsalitsüülhappe vahendusel toimuvale trombotsüütide funktsiooni pärssimisele (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosse või intramuskulaarse süste järgselt muundub parekoksiib maksas toimuva ensümaatilise hüdrolüüsi tagajärjel kiiresti farmakoloogiliselt aktiivseks aineks valdekoksiibiks.

Imendumine
Ekspositsioon valdekoksiibile Dynastati ühekordse annuse järgselt mõõdetuna nii plasmakontsentratsiooni *vs.* kontsentratsioonikõvera aluse pindalana (AUC) kui maksimaalse kontsentratsioonina (C_{max}) on kliiniliste annuste vahemikus umbes lineaarne. Manustamisel kaks korda ööpäevas on AUC ja C_{max} lineaarsed kuni annusteni 50 mg intravenoosselt ja 20 mg intramuskulaarselt. Valdekoksiibi püsikontsentratsioon plasmas saavutati nelja päeva jooksul manustamisel kaks korda päevas.

20 mg parekoksiibi ühekordsete intravenoossete ja intramuskulaarsete annuste kasutamisel saavutatakse valdekoksiibi C_{max} vastavalt umbes 30 minutiga ja umbes 1 tunniga. Hinnatuna AUC ja C_{max} põhjal oli ekspositsioon valdekoksiibile intravenoosse ja intramuskulaarse manustamise korral sarnane. Ekspositsioon parekoksiibile oli sarnane intravenoosse ja intramuskulaarse manustamise korral hinnatuna AUC põhjal. Parekoksiibi keskmine C_{max} intramuskulaarse annustamise järgselt oli madalam kui intravenoosse boolussüsti järgselt, mis on tõenäoliselt tingitud aeglasemast ekstravaskulaarsest imendumisest intramuskulaarsel manustamisel. Seda vähenemist ei peetud kliiniliselt oluliseks, sest valdekoksiibi C_{max} on võrreldav parekoksiibiga intravenoossel ja intramuskulaarsel manustamisel.

Jaotumine
Valdekoksiibi jaotusmaht intravenoosse manustamise järgselt on umbes 55 liitrit. Seondumine plasmavalkudega on umbes 98% kontsentratsioonivahemikus, mis saavutatakse kõrgeima soovitatava annusega 80 mg/ööpäevas. Valdekoksiib, kuid mitte parekoksiib, tungib ulatuslikult erütrotsüütidesse.

Biotransformatsioon
Parekoksiib muundub *in vivo* kiiresti ja peaaegu täielikult valdekoksiibiks ja propioonhappeks, kusjuures plasma poolväärtusaeg on umbes 22 minutit. Valdekoksiibi eritumine toimub ulatusliku maksametabolismi kaudu, milles osalevad mitmed mehhanismid, sealhulgas tsütokroom P450(CYP)3A4 ja CYP2C9 isoensüümid ning sulfoonkomponendi glükuronidatsioon (umbes 20%). Inimese plasmas on kindlaks tehtud valdekoksiibi hüdroksüleeritud metaboliit (CYP tee kaudu), mis toimib COX-2 inhibiitorina. Ta moodustab umbes 10% valdekoksiibi kontsentratsioonist. Selle metaboliidi madala kontsentratsiooni tõttu ei ole põhjust eeldada, et ta avaldab olulist kliinilist toimet pärast parekoksiibi raviannuste manustamist.

Eritumine
Valdekoksiib eritub maksa metabolismi kaudu. Alla 5% valdekoksiibist leiti muutumatul kujul uriinist. Parekoksiibi muutumatul kujul uriinist ei leitud ja väljaheites leiti ainult jälgi. Umbes 70% annusest eritub uriiniga inaktiivsete metaboliitidena. Valdekoksiibi plasma kliirens (CL_p) on umbes 6 l/tunnis. Parekoksiibi intravenoosse või intramuskulaarse annuse manustamise järgselt on valdekoksiibi eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) umbes 8 tundi.

Eakad
Farmakokineetilistes ja ravi käsitlevates uuringutes on Dynastati manustatud 335 eakale patsiendile (vanuses 65...96 aastat). Tervetel eakatel patsientidel oli valdekoksiibi suukaudne kliirens vähenenud, mille tulemuseks oli valdekoksiibi plasmaekspositsiooni suurenemine umbes 40% võrra võrreldes tervete noorte uuritavatega. Pärast korrigeerimist kehakaalu järgi oli valdekoksiibi püsiekspositsioon plasmas 16% kõrgem eakatel naistel võrreldes eakate meestega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus
Erineva raskusastmega neerukahjustusega patsientidel, kellele manustati 20 mg Dynastati intravenoosselt, kadus parekoksiib plasmast kiiresti. Et valdekoksiibi eritumine neerude kaudu ei ole tema jaotumise seisukohast oluline, ei täheldatud muutusi valdekoksiibi kliirensis isegi raske neerukahjustusega ega dialüüsitavatel patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Mõõdukas maksakahjustus ei põhjustanud parekoksiibi valdekoksiibiks muundumise kiiruse või ulatuse vähenemist. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (7...9 Childi-Pugh skaala järgi) tuleks ravi alustada poole soovitatud Dynastati annusega ja maksimaalset ööpäevast annust tuleks alandada kuni 40 mg, sest valdekoksiibi ekspositsioon oli taolistel patsientidel enam kui kahekordne (130%). Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud ja seega ei soovitata Dynastati raske maksakahjustusega patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele parekoksiibi kahekordse maksimaalse ekspositsiooni kasutamisel. Siiski, kroonilise toksilisuse uuringutes koertel ja rottidel oli süsteemne ekspositsioon valdekoksiibile (parekoksiibi aktiivne metaboliit) umbes 80% sellest süsteemsest ekspositsioonist, mis esineb eakatel inimestel maksimaalse soovitatava raviannuse 80 mg ööpäevas kasutamisel. Suuremad annused olid seotud nahainfektsioonide süvenemise ja viibinud paranemisega ja see toime on tõenäoliselt seotud COX-2 pärssimisega.

Küülikutel tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes esinesid annustes, mis ei põhjustanud kahjulikke toimeid emale, implantatsioonijärgsed abordid, resorptsioonid ja loote kaalu peetus. Rottidel ei ilmnenud parekoksiibi toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele.

Parekoksiibi toimet raseduse hilises järgus või pre- ja postnataalses perioodis ei ole uuritud.

Kui parekoksiibi manustati ühekordses annuses intravenoosselt imetavatele rottidele, oli parekoksiibi, valdekoksiibi ja ühe valdekoksiibi aktiivse metaboliidi kontsentratsioon piimas sarnane ema plasmakontsentratsioonile.

Parekoksiibi kantserogeensust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber
Dinaatriumvesinikfosfaat
Fosforhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Lahusti
Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Dynastati ja opioide ei tohi manustada koos samas süstlas.

Süstelahuste Ringer-laktaat või glükoos 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadis kasutamine manustamiskõlblikuks muutmiseks põhjustab parekoksiibi sadenemise ja **ei ole** seetõttu soovitatav.

Süstevee kasutamine **ei ole** soovitatav, sest saadav lahus ei ole isotooniline.

Pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist
Dynastati ei tohi süstida venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse teisi ravimeid. Venoosne infusioonisüsteem tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist läbi loputada sobiva lahusega (vt lõik 6.6).

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi süstimine venoossesse infusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke (mida ei ole mainitud lõigus 6.6), ei ole soovitatav, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

6.3 Kõlblikkusaeg

Manustamiskõlblikuks muutmata ravimi kõlblikkusaeg on 3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse,mida ei tohi külmutada ega sügavkülmutada, keemilist ja füüsikalist kasutusstabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi maksimaalne kõlblikkusaeg on 24 tundi. Kuid võttes arvesse mikroobse infektsiooni riski olulisust süstitavate ravimite kasutamisel, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui nimetatud nõuded ei ole täidetud, siis vastutab ravimi säilitamise ajavahemiku pikkuse eest pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne manustamist ravimi kasutaja. See aeg ei tohi temperatuuril 25°C olla pikem kui 12 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Parekoksiibnaatriumi viaalid
I tüüpi värvitud klaasviaalid (5 ml), millel on butüülkummist kork, mis on suletud alumiiniumist kaitserõnga ja purpurpunase polüpropüleenist äramurtava kaanega.

Lahusti ampullid
2 ml ampull: värvitu läbipaistev klaas, I tüüp.

Dynastat on pakitud steriilsetesse ühekordseks kasutamiseks ette nähtud viaalidesse koos 2 ml ampulliga, mis mahutab 2 ml naatriumkloriidi lahust 9 mg/ml (0,9 %) (eri pakendite suuruste ja koostise kohta vt allpool).

Pakendite suurused
1 + 1 pakend: sisaldab 1 viaali pulbriga ja 1 ampulli lahustiga.
3 + 3 pakend: sisaldab 3 viaali pulbriga ja 3 ampulli lahustiga.
5 + 5 pakend: sisaldab 5 viaali pulbriga ja 5 ampulli lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dynastati valmislahus tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks. Dynastat ei sisalda säilitusaineid. Lahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.

Lahustid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks
Dynastat 40 mg tuleb muuta manustamiskõlblikuks 2 ml naatriumkloriidi lahusega 9 mg/ml (0,9%).

Muudest lahustitest sobivad ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks **ainult**:
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine
Lüofiliseeritud parekoksiibi (parekoksiibina) manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Eemaldage purpurpunane *flip-off*-kork (eemaldatav) ja sellega paljastub 40 mg parekoksiibi viaali kummikorgi keskmine osa. Tõmmake steriilse nõela abil steriilsesse süstlasse 2 ml sobivat lahustit ja viige lahusti 40 mg viaali, torgates nõela läbi kummikorgi keskmise osa. Lahustage pulber täielikult õrna pöörava liigutuse abil ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne kasutamist. Ühekordseks manustamiseks tuleb kasutada kogu viaali sisu.

Pärast Dynastati manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge ja enne manustamist tuleb kontrollida, et ei esineks sadet ega värvimuutusi. 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist tuleb Dynastat manustada (vt lõik 6.3) või hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on isotooniline.

Lahuse sobivus veeniinfusioonisüsteemi
Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida **ainult** intravenoosselt või intramuskulaarselt või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/209/006-008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. märts 2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. jaanuar 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND: 40 mg viaal

TEKST KARBIL – EU/1/02/209/005

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber
parekoksiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahustiga on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. Seega sisaldab 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 mg parekoksiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka dinaatriumvesinikfosfaati; fosforhapet ja naatriumhüdroksiidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada (kuni 24 tunni jooksul, kui see on valmistatud aseptilistes tingimustes) ja seda ei tohi hoida külmkapis ega sügavkülmutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi. Täpsemad andmed säilitamise kohta on toodud pakendi infolehel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/209/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dynastat 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL: 40 mg

TEKST VIAALI SILDIL – EU/1/02/209/005

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynastat 40 mg süstepulber
parekoksiib
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND: 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti

TEKST KARBIL – EU/1/02/209/006

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti
parekoksiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahustiga on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. Seega sisaldab 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 mg parekoksiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka dinaatriumvesinikfosfaati; fosforhapet ja naatriumhüdroksiidi.

2 ml lahusti ampull sisaldab naatriumkloriidi, vesinikkloriidhapet, naatriumhüdroksiidi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

1 viaal ja 1 ampull lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada (kuni 24 tunni jooksul, kui see on valmistatud aseptilistes tingimustes) ja seda ei tohi hoida külmkapis ega sügavkülmutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi. Täpsemad andmed säilitamise kohta on toodud pakendi infolehel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/209/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dynastat 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND: 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti

TEKST KARBIL – EU/1/02/209/007

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti
parekoksiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahustiga on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. Seega sisaldab 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 mg parekoksiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka dinaatriumvesinikfosfaati; fosforhapet ja naatriumhüdroksiidi.

2 ml lahusti ampull sisaldab naatriumkloriidi, vesinikkloriidhapet, naatriumhüdroksiidi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

3 viaali ja 3 ampulli lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada (kuni 24 tunni jooksul, kui see on valmistatud aseptilistes tingimustes) ja seda ei tohi hoida külmkapis ega sügavkülmutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks säilitamisel eritingimusi. Täpsemad andmed säilitamise kohta on toodud pakendi infolehel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/209/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dynastat 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND: 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti

TEKST KARBIL – EU/1/02/209/008

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti
parekoksiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi (42,36 mg parekoksiibnaatriumina). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahustiga on parekoksiibi kontsentratsioon 20 mg/ml. Seega sisaldab 2 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 mg parekoksiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka dinaatriumvesinikfosfaati; fosforhapet ja naatriumhüdroksiidi.

2 ml lahusti ampull sisaldab naatriumkloriidi, vesinikkloriidhapet, naatriumhüdroksiidi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

5 viaali ja 5 ampulli lahustiga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada (kuni 24 tunni jooksul, kui see on valmistatud aseptilistes tingimustes) ja seda ei tohi hoida külmkapis ega sügavkülmutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi. Täpsemad andmed säilitamise kohta on toodud pakendi infolehel.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/02/209/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dynastat 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL: 40 mg

TEKST VIAALI SILDIL – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 and EU/1/02/209/008

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dynastat 40 mg süstepulber
parekoksiib
Intravenoosseks või intramuskulaarseks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

LAHUSTI AMPULL: 2 ml

TEKST AMPULLI SILDIL – EU/1/02/209/006, EU/1/02/209/007 ja EU/1/02/209/008

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Naatriumkloriidi lahus 9 mg/ml (0,9%)

2. MANUSTAMISVIIS

Lahusti Dynastat 40 mg lahustamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber
parekoksiib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Dynastat ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dynastati kasutamist
3. Kuidas Dynastati kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dynastati säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dynastat ja milleks seda kasutatakse

Dynastat sisaldab toimeainena parekoksiibi.

Dynastati kasutatakse täiskasvanutel operatsioonijärgse valu lühiajaliseks raviks. Ravim kuulub ravimite perekonda, mida nimetatakse COX-2 inhibiitoriteks (lühend tsüklooksügenaas-2-inhibiitoritest). Valu ja turset põhjustavad vahel organismis tekkivad ained, mida nimetatakse prostaglandiinideks. Dynastat toimib nende prostaglandiinide koguse vähendamise kaudu.

2. Mida on vaja teada enne Dynastati kasutamist

Dynastati ei tohi kasutada
- kui olete parekoksiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on esinenud mis tahes ravimi suhtes tõsine ülitundlikkusreaktsioon (eriti aga nahareaktsioon)
- kui teil on esinenud allergiline reaktsioon sulfoonamiidide rühma kuuluvate ravimite kasutamisel (näiteks mõned infektsioonide ravimiseks kasutatavad antibiootikumid)
- kui teil on käesoleval ajal mao- või soolehaavand või mao- või sooleverejooks
- kui teil on esinenud allergiline reaktsioon atsetüülsalitsüülhappe (aspiriini) või mõne teise mittesteroidse põletikuvastase aine (näiteks ibuprofeeni) või COX-2 inhibiitorite kasutamisel. Reaktsioonide hulka võivad kuuluda pärast ravimi võtmist tekkiv vilistav hingamine (bronhospasm), tugevalt kinnine nina, naha sügelemine, lööve või näo, huulte või keele turse, teised allergilised reaktsioonid või ninapolüübid
- kui te olete rohkem kui 6 kuud rase
- kui te imetate last
- kui teil on raske maksahaigus
- kui teil on põletikuline soolehaigus (haavanduv koliit või Crohni tõbi)
- kui teil on südamepuudulikkus
- kui plaanite minna südameoperatsioonile või arterioperatsioonile (sealhulgas ükskõik milline pärgarterioperatsioon)
- kui on kindlaks tehtud südamehaigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus, näiteks kui teil on olnud südameatakk, insult, miniinsult (TIA) või südame- või ajuveresoontesulgus või operatsioon või šundilõikus sulguse kõrvaldamiseks
- kui teil esineb või on esinenud vereringehäireid (perifeersete arterite haigus)

Kui mõni neist kehtib teie kohta, ei tehta teile seda süsti. **Teatage arstile või meditsiiniõele otsekohe.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Dynastati ei tohi kasutada, kui teil on käesoleval ajal mao- või soolehaavand või seedetrakti verejooks

Dynastati ei tohi kasutada, kui teil on raske maksahaigus.

Enne Dynastati kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:
- kui teil on varem olnud seedetrakti haavand, verejooks või perforatsioon
- kui teil on tekkinud nahareaktsioon (nt lööve, nõgestõbi, kublad, villid, punased vöödid) mis tahes ravimile
- kui te võtate atsetüülsalitsüülhapet (aspiriini) või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (nt ibuprofeeni)
- kui te suitsetate või tarbite alkoholi
- kui teil on suhkurtõbi
- kui teil on valu rinnus, verehüübimishäired, kõrge vererõhk või tõusnud kolesteroolitase
- kui te võtate trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivaid ravimeid
- kui teil esineb vedelikupeetus (tursed)
- kui teil on maksa- või neeruhaigus
- kui te olete dehüdreeritud – see võib juhtuda kõhulahtisuse või oksendamise korral või kui teil ei ole võimalik juua
- kui teil on mõni infektsioon, sest Dynastat võib langetada palavikku (mis on üks infektsiooni sümptomeid)
- kui te kasutate vere hüübivust vähendavaid ravimeid (nt varfariin / varfariini-taolised hüübimisvastased ained või uudsed suukaudsed hüübimisvastased ravimid, nt apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan)
- kui te kasutate kortikosteroidide rühma kuuluvaid ravimeid (nt prednisoon)
- kui te kasutate depressiooniravimeid, mis kuuluvad serotoniini tagasihaarde inhibiitorite rühma (nt sertraliin)

Dynastat võib tõsta vererõhku või süvendada olemasolevat kõrgvererõhutõbe, mis võib viia südameprobleemidega seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Ravi ajal Dynastatiga võib teie arst soovida teie vererõhku jälgida.

Dynastati kasutamisel võib esineda potentsiaalselt eluohtlikke nahalööbeid. Nahalööbe, villide tekkimise ja naha koorumise, limaskestakahjustuste või ülitundlikkuse muude nähtude esmakordsel avaldumisel tuleb ravi lõpetada. Kui teil tekivad lööve või naha või limaskestadega (nt põskede või huulte sisekülgedel) seotud nähud ja sümptomid, pöörduge kohe arsti poole ja öelge, et võtate seda ravimit.

Lapsed ja noorukid
Dynastati ei manustata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Dynastat
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Ravimid võivad vahel teiste ravimite toimet segada. Arst võib vähendada Dynastati või teiste ravimite annuseid või te peate kasutama mingeid muid ravimeid. Eriti oluline on mainida järgmisi ravimeid:
- Atsetüülsalitsüülhape (aspiriin) või teised põletikuvastased ravimid
- Flukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide korral
- AKE inhibiitorid, angiotensiin II inhibiitorid, beetablokaatorid ja diureetikumid – kasutatakse kõrge vererõhu ja südamehaiguste korral
- Tsüklosporiin või takroliimus – kasutatakse siirdamise järgselt

- Varfariin – või teised varfariini-taolised vere hüübimise takistamiseks kasutatavad ravimid, sealhulgas uuemad ravimid nagu apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan
- Liitium – kasutatakse depressiooni ravis
- Rifampitsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide korral
- Antiarütmikumid – kasutatakse ebaregulaarse südametöö korral
- Fenütoiin või karbamasepiin – kasutatakse epilepsia korral
- Metotreksaat – kasutatakse reumatoidartriidi ja vähi korral
- Diasepaam – kasutatakse rahustina ja ärevuse korral
- Omeprasool – kasutatakse haavandite ravis

Rasedus, imetamine ja viljakus
- Dynastati ei tohi kasutada viimase 3 raseduskuu ajal, sest see võib kahjustada loodet või põhjustada probleeme sünnitusel. See võib põhjustada lootel neeru- ja südameprobleeme. See võib tekitada teil ja teie lapsel veritsust ning tuua kaasa eeldatust hilisema või pikemaajalise sünnituse. Dynastati ei tohi kasutada esimese 6 raseduskuu ajal, v.a juhul, kui see on hädavajalik ja arst on seda soovitanud. Kui te vajate ravi sel perioodil või ajal, mil te püüate rasestuda, tuleb kasutada väikseimat annust võimalikult lühikese aja jooksul. Kasutamisel pärast 20. rasedusnädalat rohkem kui mõne päeva jooksul võib Dynastat põhjustada lootel neeruprobleeme, mis võivad kaasa tuua last ümbritseva lootevee vähesuse (oligohüdramnioni) või loote südame veresoone (arterioosjuha) ahenemise. Kui vajate ravi kauem kui mõni päev, võib arst soovitada täiendavat jälgimist.
- **Kui toidate last rinnaga**, ei tohi teile Dynastati manustada, kuna väike kogus Dynastati imendub rinnapiima.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas Dynastat, võivad raskendada rasestumist. Teatage oma arstile, kui plaanite rasedust või kui teil on probleeme rasestumisega.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui süst tekitab teil pearingluse või väsimuse, hoiduge autojuhtimisest või masinatega ja mehhanismide käsitsemisest, kuni te tunnete end jälle paremini.

Dynastat sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Dynastati kasutada

Dynastati manustab teile arst või meditsiiniõde. Nad lahustavad pulbri enne süsti tegemist ja süstivad lahuse veeni või lihasesse. Ravimi võib manustada kiiresti otse veeni või olemasolevasse veeniteesse (peenike toru, mis on viidud veeni) või aeglaselt ja sügavale lihasesse. Dynastatiga ravitakse ainult lühiajaliselt ja ainult valu leevendamiseks.

Tavaline algannus on 40 mg.
Järgmine annus – kas 20 mg või 40 mg – võidakse teile määrata 6 kuni 12 tundi pärast esimest annust.

Ravimit ei manustata teile rohkem kui 80 mg 24 tunni jooksul.

Mõnedele inimestele võidakse määrata väiksemaid annuseid:
- maksaprobleemidega patsiendid
- raskete neeruprobleemidega patsiendid
- üle 65-aastased patsiendid kehakaaluga alla 50 kg
- flukonasooli saavad patsiendid.

Kui Dynastati kasutatakse koos tugevatoimeliste valuvaigistitega (nimetatakse opioidseteks analgeetikumideks) näiteks morfiin, siis on Dynastati annus sama kui eespool kirjeldatud.

Kui te võtate Dynastati rohkem, kui ette nähtud, siis võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud soovitatavate annuste kasutamisel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Katkestage Dynastati kasutamine ja teatage kohe oma arstile:
- kui teil tekib mis tahes kehapiirkonna (näiteks naha, suu, silmade, näo, huulte või keele) lööve või haavandumine või teil tekivad teised allergilise reaktsiooni sümptomid nagu nahalööve, näo, huulte või keele turse, mis võivad põhjustada hingeldust, hingamisraskusi või neelamist (võib lõppeda surmaga) – seda juhtub **harva**
- kui teil esineb turse, villide teke või koorumine nahal – selle esinemissagedus ei ole teada
- nahareaktsioonid võivad tekkida kogu ravi kestel, ent sagedamini esimeste ravikuude jooksul; nende reaktsioonide esinemissagedus on valdekoksiibi, parekoksiibiga sarnase ravimi, kasutamisel suurem kui teiste COX-2 inhibiitorite kasutamisel
- kui teil esineb nahakollasus (teie nahk või silmavalged on kollased)
- kui teil esinevad mis tahes mao- ja sooletrakti veritsusele viitavad sümptomid, näiteks veriokse või veri väljaheites (must värvus).

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st
- Iiveldus (halb enesetunne)

Sage: võib esineda kuni ühel kasutajal 10-st
- Vererõhu muutus (kõrge või madal)
- Teil võib tekkida seljavalu
- Tursed hüppeliigeste, jalgade ja labajalgade piirkonnas (vedelikupeetus)
- Võite tunda tuimust - teie nahk võib kaotada valu- ja puutetundlikkuse
- Võivad tekkida oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, kõhupuhitus, kõhukinnisus ja paisumine ja gaasid
- Analüüsidel võivad ilmneda neerufunktsiooni kõrvalekalded
- Võite tunda end ärritatuna või teil on raske uinuda
- Peapööritus
- Aneemia risk – operatsioonijärgsed muutused vere punalibledes, mis võivad põhjustada väsimust ja hingeldamist
- Võib tekkida kurguvalu või hingamistakistus (õhupuudus)
- Nahk võib sügeleda
- Uriini kogus võib väheneda
- Kuiv hambasomp (põletik ja valu pärast hamba väljatõmbamist)
- Suurenenud higistamine
- Madal kaaliumisisaldus veretestide tulemustes

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel kasutajal 100-st
- Südameatakk
- Suurenenud ajuveresoonkonna haiguste risk nt insult, mööduv isheemiline atakk (mööduv aju verevarustuse vähenemine)/mini-insult või stenokardia või aju või südame veresoonte ummistus
- Kopsutromb
- Kõrgvererõhutõve süvenemine
- Seedetrakti haavandid, krooniline maohappe tagasivool

- Südame löögisagedus võib aeglustuda
- Madal vererõhk püsti tõusmisel
- Vereanalüüsid võivad näidata kõrvalekaldeid maksafunktsioonis
- Teil võivad kergesti tekkida verevalumid madala trombotsüütide arvu tõttu
- Operatsioonihaavad võivad infitseeruda, ebanormaalsed eritised kirurgilistest haavadest
- Naha värvuse muutus või sinikad
- Naha paranemise tüsistused peale operatsiooni
- Kõrge veresuhkru tase
- Valu süstekohal või süstekoha reaktsioon
- Lööve või sügelev lööve (nõgestõbi)
- Anoreksia (isutus)
- Liigesevalu
- Ensüümide kõrge tase vere näitudes, mis näitavad vigastust või stressi südames, ajus või lihaskoes
- Suukuivus
- Lihasnõrkus
- Kõrvavalu
- Ebaharilikud hääled kõhus

Harv: võib esineda kuni ühel kasutajal 1000-st
- Äge neerupuudulikkus
- Maksapõletik (hepatiit)
- Söögitoru põletik (ösofagiit)
- Kõhunäärme põletik (võib põhjustada kõhuvalu)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- Tõsise madala vererõhu tõttu tekkinud kollaps
- Südamepuudulikkus
- Neerupuudulikkus
- Liiga kiire või arütmiline südametegevus
- Hingeldus

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dynastati säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi.

Dynastati on soovitatav manustada niipea kui võimalik pärast segamist lahustiga, aga seda võib ka säilitada infolehe lõpus toodud juhiste järgi.

Süstelahus peab olema selge värvitu lahus. **Kui süstelahuses on osakesed** või kui pulber või lahus on muutnud värvi, siis lahust ei kasutata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dynastat sisaldab

- Toimeaine on parekoksiib (parekoksiibnaatriumina). Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi 42,36 mg parekoksiibnaatriumina. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahuses sisaldab see 20 mg/ml parekoksiibi. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses sisaldab Dynastat umbes 0,44 milliekvivalenti naatriumi viaali kohta.

- Teised koostisosad on:
  Dinaatriumvesinikfosfaat
  Fosforhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Dynastat välja näeb ja pakendi sisu

Dynastat on valge või valkjas pulber.
Pulber sisaldub värvitutes klaasviaalides (5 ml), millel on kork ja mis on suletud alumiiniumist kaitserõnga ja purpurpunase äramurtava kaanega.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia.
Tootja: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+ 44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania 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)152 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 AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

<----------

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine. Soovitatav annus on 40 mg intravenoosseks (i.v.) või intramuskulaarseks (i.m.) manustamiseks. Edaspidi tuleb vastavalt vajadusele manustada 20 mg või 40 mg iga 6 kuni 12 tunni tagant, kuid annus ei tohi ületada 80 mg/ööpäevas. Intravenoosse boolussüsti võib manustada kiiresti otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse.

Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud.

Et kardiovaskulaarne risk tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivsete inhibiitorite kasutamisel suureneb koos annuse suurenemise ja kasutusajaga, tuleb parekoksiibi kasutada võimalikult lühikese aja vältel ja väikseimas efektiivses ööpäevase annuses.

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsise hüpotensiooni juhtudest, mis tekkisid vahetult pärast parekoksiibi manustamist. Mõned eelpoolnimetatud juhtudest on esinenud ilma teiste anafülaksia sümptomiteta. Arst peab olema valmis ravima tõsist hüpotensiooni.

Manustamine intramuskulaarse või intravenoosse süstena. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse. Intravenoosse boolussüsti võib teha kiiresti ja otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi.

Teised manustamisviisid peale intramuskulaarse või intravenoosse süste
Teisi manustamisviise, peale intramuskulaarse või intraartikulaarse, pole uuritud ning neid ei tohi kasutada.

Lahustid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks
Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks tohib kasutada ainult ühte järgmistest lahustest:
- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus; või
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks **ei sobi** järgmised lahused:
- Ringer-laktaadi või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldava Ringer-laktaadi süstelahuste kasutamine ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks põhjustab parekoksiibi sadenemise ja **ei ole** seetõttu soovitatav.
- Steriilse süstevee kasutamine ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks **ei ole** soovitatav, sest saadav lahus ei ole isotooniline.

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine
Lüofiliseeritud parekoksiibi (parekoksiibnaatriumina) manustamiskõlblikuks muutmine peab toimuma aseptilistes tingimustes.
40 mg viaal: Eemaldage purpurpunane *flip-off*-kork (eemaldatav), paljastades seega 40 mg parekoksiibi viaali kummikorgi keskmise osa. Tõmmake steriilse nõela abil steriilsesse süstlasse 2 ml sobivat lahustit ja viige lahusti 40 mg viaali, torgates nõela läbi kummikorgi keskmise osa.

Lahustage pulber täielikult õrna pöörava liigutuse abil ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne kasutamist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi kasutada, kui täheldatakse värvimuutusi, hägusust või sadet.

Ühekordseks manustamiseks tuleb kasutada kogu viaali sisu. Kui on vaja manustada väiksemat annust kui 40 mg, tuleb kasutamata jäänud ravim hävitada.

Lahuse sobivus veeniinfusioonisüsteemi
Kombineerides lahuses Dynastati koos teiste ravimitega, võib tekkida sade. Seetõttu ei tohi Dynastati teiste ravimitega segada, ei ravimit manustamiskõlblikuks muutes ega süstides. Nendel patsientidel, kellel kasutatakse sama infusioonisüsteemi ka teiste ravimite süstimiseks, tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist veeniinfusioonisüsteem korralikult läbi loputada selleks ettenähtud sobiva lahusega.

Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida ainult intravenoosselt või intramuskulaarselt, või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati **ei ole soovitatav** süstida veeniinfusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5%) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke, mida **ei ole** mainitud selles lõigus, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

Lahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei tohi säilitada külmkapis või sügavkülmas.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilist ja füüsikalist kasutusstabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi maksimaalne kõlblikkusaeg on 24 tundi. Kuid võttes arvesse mikroobse infektsiooni riski olulisust süstitavate ravimite kasutamisel, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui nimetatud nõuded ei ole täidetud, siis vastutab ravimi säilitamise ajavahemiku pikkuse eest pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne manustamist ravimi kasutaja. See aeg ei tohi temperatuuril 25°C olla pikem kui 12 tundi.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dynastat 40 mg süstelahuse pulber ja lahusti
parekoksiib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Dynastat ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dynastati kasutamist
3. Kuidas Dynastati kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dynastati säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dynastat ja milleks seda kasutatakse

Dynastat sisaldab toimeainena parekoksiibi.

Dynastati kasutatakse täiskasvanutel operatsioonijärgse valu lühiajaliseks raviks. Ravim kuulub ravimite perekonda, mida nimetatakse COX-2 inhibiitoriteks (lühend tsüklooksügenaas-2-inhibiitoritest). Valu ja turset põhjustavad vahel organismis tekkivad ained, mida nimetatakse prostaglandiinideks. Dynastat toimib nende prostaglandiinide koguse vähendamise kaudu.

2. Mida on vaja teada enne Dynastati kasutamist

Dynastati ei tohi kasutada
- kui olete parekoksiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on esinenud mis tahes ravimi suhtes tõsine ülitundlikkusreaktsioon (eriti aga nahareaktsioon)
- kui teil on esinenud allergiline reaktsioon sulfoonamiidide rühma kuuluvate ravimite kasutamisel (näiteks mõned infektsioonide ravimiseks kasutatavad antibiootikumid)
- kui teil on käesoleval ajal mao- või soolehaavand või mao- või sooleverejooks
- kui teil on esinenud allergiline reaktsioon atsetüülsalitsüülhappe (aspiriini) või mõne teise mittesteroidse põletikuvastase aine (näiteks ibuprofeeni) või COX-2 inhibiitorite kasutamisel. Reaktsioonide hulka võivad kuuluda pärast ravimi võtmist tekkiv vilistav hingamine (bronhospasm), tugevalt kinnine nina, naha sügelemine, lööve või näo, huulte või keele turse, teised allergilised reaktsioonid või ninapolüübid
- kui te olete rohkem kui 6 kuud rase
- kui te imetate last
- kui teil on raske maksahaigus
- kui teil on põletikuline soolehaigus (haavanduv koliit või Crohni tõbi)
- kui teil on südamepuudulikkus
- kui plaanite minna südameoperatsioonile või arterioperatsioonile (sealhulgas ükskõik milline pärgarterioperatsioon)
- kui on kindlaks tehtud südamehaigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus, näiteks kui teil on olnud südameatakk, insult, miniinsult (TIA) või südame- või ajuveresoontesulgus või operatsioon või šundilõikus sulguse kõrvaldamiseks
- kui teil esineb või on esinenud vereringehäireid (perifeersete arterite haigus).

Kui mõni neist kehtib teie kohta, ei tehta teile seda süsti. **Teatage arstile või meditsiiniõele otsekohe.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Dynastati ei tohi kasutada, kui teil on käesoleval ajal mao- või soolehaavand või seedetrakti verejooks

Dynastati ei tohi kasutada, kui teil on raske maksahaigus.

Enne Dynastati kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on varem olnud seedetrakti haavand, verejooks või perforatsioon
- kui teil on tekkinud nahareaktsioon (nt lööve, nõgestõbi, kublad, villid, punased vöödid) mis tahes ravimile
- kui te võtate atsetüülsalitsüülhapet (aspiriini) või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (nt ibuprofeeni)
- kui te suitsetate või tarbite alkoholi
- kui teil on suhkurtõbi
- kui teil on valu rinnus, verehüübimishäired, kõrge vererõhk või tõusnud kolesteroolitase
- kui te võtate trombotsüütide agregatsiooni inhibeerivaid ravimeid
- kui teil esineb vedelikupeetus (tursed)
- kui teil on maksa- või neeruhaigus
- kui te olete dehüdreeritud – see võib juhtuda kõhulahtisuse või oksendamise korral või kui teil ei ole võimalik juua
- kui teil on mõni infektsioon, sest Dynastat võib langetada palavikku (mis on üks infektsiooni sümptomeid)
- kui te kasutate vere hüübivust vähendavaid ravimeid (nt varfariin / varfariini-taolised hüübimisvastased ained või uudsed suukaudsed hüübimisvastased ravimid, nt apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan)
- kui te kasutate kortikosteroidide rühma kuuluvaid ravimeid (nt prednisoon)
- kui te kasutate depressiooniravimeid, mis kuuluvad serotoniini tagasihaarde inhibiitorite rühma (nt sertraliin)

Dynastat võib tõsta vererõhku või süvendada olemasolevat kõrgvererõhutõbe, mis võib viia südameprobleemidega seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Ravi ajal Dynastatiga võib teie arst soovida teie vererõhku jälgida.

Dynastati kasutamisel võib esineda potentsiaalselt eluohtlikke nahalööbeid. Nahalööbe, villide tekkimise ja naha koorumise, limaskestakahjustuste või ülitundlikkuse muude nähtude esmakordsel avaldumisel tuleb ravi lõpetada. Kui teil tekivad lööve või naha või limaskestadega (nt põskede või huulte sisekülgedel) seotud nähud ja sümptomid, pöörduge kohe arsti poole ja öelge, et võtate seda ravimit.

Lapsed ja noorukid
Dynastati ei manustata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Dynastat
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Ravimid võivad vahel teiste ravimite toimet segada. Arst võib vähendada Dynastati või teiste ravimite annuseid või te peate kasutama mingeid muid ravimeid. Eriti oluline on mainida järgmisi ravimeid:

- Atsetüülsalitsüülhape (aspiriin) või teised põletikuvastased ravimid
- Flukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide korral

- AKE inhibiitorid, angiotensiin II inhibiitorid, beetablokaatorid ja diureetikumid – kasutatakse kõrge vererõhu ja südamehaiguste korral
- Tsüklosporiin või takroliimus – kasutatakse siirdamise järgselt
- Varfariin – või teised varfariini-taolised vere hüübimise takistamiseks kasutatavad ravimid, sealhulgas uuemad ravimid nagu apiksabaan, dabigatraan ja rivaroksabaan
- Liitium – kasutatakse depressiooni ravis
- Rifampitsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide korral
- Antiarütmikumid – kasutatakse ebaregulaarse südametöö korral
- Fenütoiin või karbamasepiin – kasutatakse epilepsia korral
- Metotreksaat – kasutatakse reumatoidartriidi ja vähi korral
- Diasepaam – kasutatakse rahustina ja ärevuse korral
- Omeprasool – kasutatakse haavandite ravis

Rasedus, imetamine ja viljakus
- Dynastati ei tohi kasutada viimase 3 raseduskuu ajal, sest see võib kahjustada loodet või põhjustada probleeme sünnitusel. See võib põhjustada lootel neeru- ja südameprobleeme. See võib tekitada teil ja teie lapsel veritsust ning tuua kaasa eeldatust hilisema või pikemaajalise sünnituse. Dynastati ei tohi kasutada esimese 6 raseduskuu ajal, v.a juhul, kui see on hädavajalik ja arst on seda soovitanud. Kui te vajate ravi sel perioodil või ajal, mil te püüate rasestuda, tuleb kasutada väikseimat annust võimalikult lühikese aja jooksul. Kasutamisel pärast 20. rasedusnädalat rohkem kui mõne päeva jooksul võib Dynastat põhjustada lootel neeruprobleeme, mis võivad kaasa tuua last ümbritseva lootevee vähesuse (oligohüdramnioni) või loote südame veresoone (arterioosjuha) ahenemise. Kui vajate ravi kauem kui mõni päev, võib arst soovitada täiendavat jälgimist.
- **Kui toidate last rinnaga**, ei tohi teile Dynastati manustada, kuna väike kogus Dynastati imendub rinnapiima.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas Dynastat, võivad raskendada rasestumist. Teatage oma arstile, kui plaanite rasedust või kui teil on probleeme rasestumisega.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui süst tekitab teil pearingluse või väsimuse, hoiduge autojuhtimisest või masinatega ja mehhanismide käsitsemisest, kuni te tunnete end jälle paremini.

Dynastat sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Dynastati kasutada

Dynastati manustab teile arst või meditsiiniõde. Nad lahustavad pulbri enne süsti tegemist ja süstivad lahuse veeni või lihasesse. Ravimi võib manustada kiiresti otse veeni või olemasolevasse veeniteesse (peenike toru, mis on viidud veeni) või aeglaselt ja sügavale lihasesse. Dynastatiga ravitakse ainult lühiajaliselt ja ainult valu leevendamiseks.

Tavaline algannus on 40 mg.
Järgmine annus – kas 20 mg või 40 mg – võidakse teile määrata 6 kuni 12 tundi pärast esimest annust.

Ravimit ei manustata teile rohkem kui 80 mg 24 tunni jooksul.

Mõnedele inimestele võidakse määrata väiksemaid annuseid:
- maksaprobleemidega patsiendid
- raskete neeruprobleemidega patsiendid

- üle 65-aastased patsiendid kehakaaluga alla 50 kg
- flukonasooli saavad patsiendid.

Kui Dynastati kasutatakse koos tugevatoimeliste valuvaigistitega (nimetatakse opioidseteks analgeetikumideks) näiteks morfiin, siis on Dynastati annus sama kui eespool kirjeldatud.

Kui te võtate Dynastati rohkem, kui ette nähtud, siis võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud soovitatavate annuste kasutamisel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Katkestage Dynastati kasutamine ja teatage kohe oma arstile:
- kui teil tekib mis tahes kehapiirkonna (näiteks naha, suu, silmade, näo, huulte või keele) lööve või haavandumine või teil tekivad teised allergilise reaktsiooni sümptomid nagu nahalööve, näo, huulte või keele turse, mis võivad põhjustada hingeldust, hingamisraskusi või neelamist (võib lõppeda surmaga) – seda juhtub **harva**
- kui teil esineb turse, villide teke või koorumine nahal – selle esinemissagedus ei ole teada
- nahareaktsioonid võivad tekkida kogu ravi kestel, ent sagedamini esimeste ravikuude jooksul; nende reaktsioonide esinemissagedus on valdekoksiibi, parekoksiibiga sarnase ravimi, kasutamisel suurem kui teiste COX-2 inhibiitorite kasutamisel
- kui teil esineb nahakollasus (teie nahk või silmavalged on kollased)
- kui teil esinevad mis tahes mao- ja sooletrakti veritsusele viitavad sümptomid, näiteks veriokse või veri väljaheites (must värvus).

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st
- Iiveldus (halb enesetunne)

Sage: võib esineda kuni ühel kasutajal 10-st
- Vererõhu muutus (kõrge või madal)
- Teil võib tekkida seljavalu
- Tursed hüppeliigeste, jalgade ja labajalgade piirkonnas (vedelikupeetus)
- Võite tunda tuimust - teie nahk võib kaotada valu- ja puutetundlikkuse
- Võivad tekkida oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, kõhupuhitus, kõhukinnisus ja paisumine ja gaasid
- Analüüsidel võivad ilmneda neerufunktsiooni kõrvalekalded
- Võite tunda end ärritatuna või teil on raske uinuda
- Peapööritus
- Aneemia risk – operatsioonijärgsed muutused vere punalibledes, mis võivad põhjustada väsimust ja hingeldamist
- Võib tekkida kurguvalu või hingamistakistus (õhupuudus)
- Nahk võib sügeleda
- Uriini kogus võib väheneda
- Kuiv hambasomp (põletik ja valu pärast hamba väljatõmbamist)
- Suurenenud higistamine
- Madal kaaliumisisaldus veretestide tulemustes

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel kasutajal 100-st
- Südameatakk
- Suurenenud ajuveresoonkonna haiguste risk nt insult, mööduv isheemiline atakk (mööduv aju verevarustuse vähenemine)/mini-insult või stenokardia või aju või südame veresoonte ummistus

- Kopsutromb
- Kõrgvererõhutõve süvenemine
- Seedetrakti haavandid, krooniline maohappe tagasivool
- Südame löögisagedus võib aeglustuda
- Madal vererõhk püsti tõusmisel
- Vereanalüüsid võivad näidata kõrvalekaldeid maksafunktsioonis
- Teil võivad kergesti tekkida verevalumid madala trombotsüütide arvu tõttu
- Operatsioonihaavad võivad infitseeruda, ebanormaalsed eritised kirurgilistest haavadest
- Naha värvuse muutus või sinikad
- Naha paranemise tüsistused peale operatsiooni
- Kõrge veresuhkru tase
- Valu süstekohal või süstekoha reaktsioon
- Lööve või sügelev lööve (nõgestõbi)
- Anoreksia (isutus)
- Liigesevalu
- Ensüümide kõrge tase vere näitudes, mis näitavad vigastust või stressi südames, ajus või lihaskoes
- Suukuivus
- Lihasnõrkus
- Kõrvavalu
- Ebaharilikud hääled kõhus

Harv: võib esineda kuni ühel kasutajal 1000-st
- Äge neerupuudulikkus
- Maksapõletik (hepatiit)
- Söögitoru põletik (ösofagiit)
- Kõhunäärme põletik (võib põhjustada kõhuvalu)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- Tõsise madala vererõhu tõttu tekkinud kollaps
- Südamepuudulikkus
- Neerupuudulikkus
- Liiga kiire või arütmiline südametegevus
- Hingeldus

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dynastati säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist säilitamisel eritingimusi.

Dynastati on soovitatav manustada niipea kui võimalik pärast segamist lahustiga, aga seda võib ka säilitada infolehe lõpus toodud juhiste järgi.

Süstelahus peab olema selge värvitu lahus. **Kui süstelahuses on osakesed** või kui pulber või lahus on muutnud värvi, siis lahust ei kasutata.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dynastat sisaldab

- Toimeaine on parekoksiib (parekoksiibnaatriumina). Üks viaal sisaldab 40 mg parekoksiibi 42,36 mg parekoksiibnaatriumina. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist 2 ml lahuses sisaldab see 20 mg/ml parekoksiibi. Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses sisaldab Dynastat umbes 0,44 milliekvivalenti naatriumi viaali kohta.

- Teised koostisosad on:
  Pulber
  Dinaatriumvesinikfosfaat
  Fosforhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

  Lahusti
  Naatriumkloriid
  Vesinikkloriidhape või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).
  Süstevesi

Kuidas Dynastat välja näeb ja pakendi sisu
Dynastat on valge või valkjas pulber.
Pulber sisaldub värvitutes klaasviaalides (5 ml), millel on kork ja mis on suletud alumiiniumist kaitserõnga ja purpurpunase äramurtava kaanega.
Lahusti sisaldub värvitutes neutraalsest klaasist ampullides (2 ml).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgia.
Tootja: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje.
Tel: +370 5 251 4000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER Ελλάς A.E.
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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
PFIZER Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania 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)152 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 AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Infoleht on viimati uuendatud <{KK.AAAA }><{kuu AAAA }>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine. Soovitatav annus on 40 mg intravenoosseks (i.v.) või intramuskulaarseks (i.m.) manustamiseks. Edaspidi tuleb vastavalt vajadusele manustada 20 mg või 40 mg iga 6 kuni 12 tunni tagant, kuid annus ei tohi ületada 80 mg/ööpäevas. Intravenoosse boolussüsti võib manustada kiiresti otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse.

Üle kolme päeva kestvast Dynastati kasutamisest on kliiniline kogemus piiratud.

Et kardiovaskulaarne risk tsüklooksügenaas-2 (COX-2) selektiivsete inhibiitorite kasutamisel suureneb koos annuse suurenemise ja kasutusajaga, tuleb parekoksiibi kasutada võimalikult lühikese aja vältel ja väikseimas efektiivses ööpäevase annuses.

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsise hüpotensiooni juhtudest, mis tekkisid vahetult pärast parekoksiibi manustamist. Mõned eelpoolnimetatud juhtudest on esinenud ilma teiste anafülaksia sümptomiteta. Arst peab olema valmis ravima tõsist hüpotensiooni.

Manustamine intramuskulaarse või intravenoosse süstena. Intramuskulaarne süst tuleb teha aeglaselt ja sügavale lihasesse. Intravenoosse boolussüsti võib teha kiiresti ja otse veeni või paigaldatud veeniinfusioonisüsteemi.

Teised manustamisviisid peale intramuskulaarse või intravenoosse süste
Teisi manustamisviise, peale intramuskulaarse või intraartikulaarse, pole uuritud ning neid ei tohi kasutada.

Lahustid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks
Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks tohib kasutada ainult ühte järgmistest lahustest:
- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus; või
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks **ei sobi** järgmised lahused:
- Ringer-laktaadi või glükoosi 50 mg/ml (5%) sisaldava Ringer-laktaadi süstelahuste kasutamine ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks põhjustab parekoksiibi sadenemise ja **ei ole** seetõttu soovitatav.
- Steriilse süstevee kasutamine ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks **ei ole** soovitatav, sest saadav lahus ei ole isotooniline.

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine
Lüofiliseeritud parekoksiibi (parekoksiibnaatriumina) lahustamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.
40 mg viaal: Eemaldage purpurpunane *flip-off*-kork (eemaldatav), paljastades seega 40 mg parekoksiibi viaali kummikorgi keskmise osa. Tõmmake steriilse nõela abil steriilsesse süstlasse 2 ml sobivat lahustit ja viige lahusti 40 mg viaali, torgates nõela läbi kummikorgi keskmise osa.

Lahustage pulber täielikult õrna pöörava liigutuse abil ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne kasutamist.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei tohi kasutada, kui täheldatakse värvimuutusi, hägusust või sadet.

Ühekordseks manustamiseks tuleb kasutada kogu viaali sisu. Kui on vaja manustada väiksemat annust kui 40 mg, tuleb kasutamata jäänud ravim hävitada.

Lahuse sobivus veeniinfusioonisüsteemi
Kombineerides lahuses Dynastati koos teiste ravimitega, võib tekkida sade. Seetõttu ei tohi Dynastati teiste ravimitega segada, ei ravimit manustamiskõlblikuks muutes ega süstides. Nendel patsientidel, kellel kasutatakse sama infusioonisüsteemi ka teiste ravimite süstimiseks, tuleb enne ja pärast Dynastati manustamist veeniinfusioonisüsteem korralikult läbi loputada selleks ettenähtud sobiva lahusega.

Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist sobivate lahustite abil tohib Dynastati süstida ainult intravenoosselt või intramuskulaarselt, või veeniinfusioonisüsteemidesse, mille kaudu kantakse üle järgmisi lahuseid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süste-või infusioonilahus;
- glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahus;
- naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) ja glükoosi 50 mg/ml (5%) süste-või infusioonilahus; või
- Ringer-laktaadi süstelahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati **ei ole soovitatav** süstida veeniinfusioonisüsteemi, mille kaudu manustatakse glükoosi 50 mg/ml (5 %) Ringer-laktaadi süstelahuses või teisi intravenoosseid vedelikke, mida **ei ole** mainitud selles lõigus, sest tulemuseks võib olla sadenemine.

Lahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei tohi säilitada külmkapis või sügavkülmas.
Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilist ja füüsikalist kasutusstabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C.Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi maksimaalne kõlblikkusaeg on 24 tundi. Kuid võttes arvesse mikroobse infektsiooni riski olulisust süstitavate ravimite kasutamisel, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Kui nimetatud nõuded ei ole täidetud, siis vastutab ravimi säilitamise ajavahemiku pikkuse eest pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja enne manustamist ravimi kasutaja. See aeg ei tohi temperatuuril 25°C olla pikem kui 12 tundi.