

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dynastat 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

Liuotin: kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Opioidien samanaikainen käyttö

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

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

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

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

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

Tulehduksellinen suolistosairaus.

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

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

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumat

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

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

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

Asetyyilisalisyylihappo ja muut NSAID-lääkkeet

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

Dynastat saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit (ks. kohta 5.1). Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu pehmytkudosisinfektioiden pahenemista ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön

yhteydessä ja Dynastatin ei-kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3). Leikkaushaavaa on seurattava tarkoin infektion merkkien varalta leikkauspotilailla, jotka saavat Dynastatia.

Ruoansulatuskanava

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

Ihoreaktiot

Parekoksibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (joskus kuolemaan johtaneita). Lisäksi valdekoksibilla (parekoksibin aktiivinen metaboliitti) hoidetuilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu kuolemaan johtaneita toksisia epidermaalisia nekrolyyseyä, eikä niitä voida poissulkea myöskään parekoksibilla (ks. kohta 4.8). Joihinkin ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin ja COX-2-selektiivisiin estäjiin on yhdistetty suurentunut yleistyneen rakkulaisen toistopunoittuman (generalized bullous fixed drug eruption [GBFDE]) riski. Parekoksibialtistuksen yhteydessä voi ilmetä DRESS-oireyhtymä, mikä perustuu siihen, että selekoksibi- ja valdekoksibialtistuksen yhteydessä on raportoitu muita vakavia ihoreaktioita. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

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

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

Yliherkkyys

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

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

Nesteretentio, edeema, munuaiset

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

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

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

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

Hypertensio

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

Maksan vajaatoiminta

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

Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

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

Natriumsisältö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

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

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

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX 2:n estäjien, aikaansaama prostaglandiinin esto voi heikentää angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteapoistolääkkeiden vaikutusta. Tähän yhteisvaikutukseen on

kiinnitettävä huomiota potilailla, jotka saavat parekoksibia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n salpaajien, beetasalpaajien ja nesteenpoistolääkkeiden kanssa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kahdessa farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, joissa nivelreumapotilaille annettiin viikottain vakioannos metotreksaattia (5–20 mg/viikko, kerta-annoksena suun kautta tai lihaksensisäisesti), suun kautta annettu valdekoksibi (10 mg kahdesti vuorokaudessa tai 40 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutti vähän tai ei vaikuttanut ollenkaan metotreksaatin vakaan tilan

pitoisuuksiin plasmassa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun metotreksaattia annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, sillä NSAID-lääkkeiden anto voi johtaa metotreksaatin suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Metotreksaattiin liittyvän toksisuuden riittävää seuranta on kuitenkin harkittava, kun parekoksibia ja metotreksaattia annetaan samanaikaisesti.

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

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

Injisoitavat anesteetit

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

Inhaloitavat anesteetit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä tutkimustietoja parekoksibin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole. Prostaglandiinisynteesin inhiboituminen voi kuitenkin vaikuttaa raskauteen haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat suurentuneeseen keskenmenovaaraan, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoreita käytetään varhaisraskauden aikana. Eläimillä prostaglandiinin synteesin inhibiittorien, kuten parekoksibin, annon on osoitettu aiheuttavan enemmän implantaatiota edeltäviä ja sen jälkeisiä keskenmenoja sekä lisääntynyttä alkio- ja sikiökuolleisuutta (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Raskausviikolta 20 alkaen Dynastatin käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvan lapsiveden niukkuuden. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja on yleensä palautuva hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen supistumisesta hoidon jälkeen toisella raskauskolmanneksella; näistä tapauksista suurin osa korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi Dynastatia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeen. Jos nainen käyttää Dynastatia raskautta yritettäessä tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Raskaudenaikaista seuranta lapsiveden niukkuuden ja valtimotiehyen supistumisen varalta on harkittava raskausviikolta 20 alkaen tapahtuneen useiden päivien Dynastat-altistuksen jälkeen. Dynastat pitää lopettaa, jos lapsiveden niukkuutta tai valtimotiehyen supistumista todetaan.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin inhibiittorit voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)

- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä)

ja äidin ja vastasyntyneen raskauden loppuvaiheessa seuraaville:

- mahdollinen verenvuotoaikojen pidentyminen; hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä jopa hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estyminen, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Näin ollen Dynastat on vasta-aiheinen kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Haittavaikutukset taulukoituna

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys				
<i>Hyvin yleinen</i> ($\geq 1/10$)	<i>Yleinen</i> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Melko harvinainen</i> ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	<i>Harvinainen</i> ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	<i>Tuntematon</i>
<u>Infektiot</u>				
	nielutulehdus, alveolaarinen osteiitti	rintalastahaavan poikkeava seroosinen vuoto, haavainfektio		
<u>Veri ja imukudos</u>				
	leikkauksen jälkeinen anemia	trombosytopenia		
<u>Immuunijärjestelmä</u>				
			anafylaktoidinen reaktio	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>				
	hypokalemia	hyperglykemia, anoreksia		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>				
	agitaatio, unettomuus			
<u>Hermosto</u>				
	hypestesia, heitehuimaus	aivoverisuonihäiriö		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>				
		korvakipu		
<u>Sydän</u>				
		sydäninfarkti, bradykardia		verenkiertokollapsi, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia
<u>Verisuonisto</u>				
	hypertensio, hypotensio	hypertension paheneminen, ortostaattinen hypotensio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>				
	hengitysvajaus	keuhkoembolia		hengenahdistus
<u>Ruoansulatuselimistö</u>				
pahoinvointi	vatsakipu, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	maha- tai pohjukaissuolen haavauma, ruokatorven refluksitauti, suun kuivuminen, epänormaalit suolistoaänet	haimatulehdus, ruokatorvitulehdus, suun turpoaminen (perioraalinen turvotus)	
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>				
	kutina, voimakas hikoilu	mustelmat, ihottuma, nokkosrokko		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, kesivä ihotulehdus
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>				

Haittavaikutusten esiintymistiheys				
<i>Hyvin yleinen</i> ($\geq 1/10$)	<i>Yleinen</i> ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Melko harvinainen</i> ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	<i>Harvinainen</i> ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	<i>Tuntematon</i>
	selkäkipu	nivelsärky		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	oliguria		akuutti munuaisten vajaatoiminta	munuaisten vajaatoiminta
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	perifeerinen turvotus	voimattomuus, kipu pistoskohdassa, reaktio pistoskohdassa		yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema
<i>Tutkimukset</i>				
	suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren kreatiniinifosfokinaasiarvo, suurentunut veren laktaattidehydrogenasiarvo, suurentunut ASAT, suurentunut ALAT, suurentunut veren ureatyppiarvo		
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>				
		toimenpiteen jälkeinen (iho)komplikaatio		

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Akuutin yliannoksen saaneelle potilaalle tulisi antaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Parekoksibi on valdekoksin aihiolääke. Valdekoksibi ei poistu hemodialyysissä. Diureesista tai virtsan alkalisaatiosta ei ehkä ole hyötyä, koska valdekoksibi sitoutuu valkuaisaineisiin suuressa määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Parekoksibin käyttö yli 3 päivän ajan

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

Opioidien tarvetta vähentävä vaikutus

Ortopedisiä/yleiskirurgisia toimenpiteitä koskeneessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaille (n = 1050) annettiin Dynastatia aloitusannoksena 40 mg laskimoon ja sitten 20 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 72 tuntia. Lisäksi potilaat saivat tavanomaista hoitoa sekä täydentävää potilaan säätelystä opioidihoitoa. Opioidien käyttö väheni Dynastat-hoidolla toisena päivänä 7,2 mg:aa ja kolmantena päivänä 2,8 mg:aa (37 % ja 28 %). Opioidien käytön vähenemisen lisäksi havaittiin myös potilailla raportoiduissa opioidien haittaoireissa merkittävä väheneminen. Kivun lievityksen lisäksi osoitettiin pelkkään opioidi-hoitoon verrattuna. Lisätutkimukset muissakin

kirurgisissa tilanteissa osoittivat samankaltaisia tuloksia. Saatavilla oleva tieto ei osoita vähempiä haittatapahtumia kun verrataan parekoksibin tai lumelääkkeen antoa yhdessä opioidien kanssa.

Ruoansulatuskanavan tutkimukset

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

Sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeistä turvallisuutta koskeneet tutkimukset

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

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

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

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

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

Yleiskirurgiaa koskeneet turvallisuustutkimukset

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

Verihiutaletutkimukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Valdekoksibi eliminoituu maksassa tapahtuvan metabolian kautta. Alle 5 % valdekoksibista kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Muuttumatonta parekoksibia ei todeta virtsasta lainkaan ja ulosteestakin

vain erittäin vähäisiä määriä. Noin 70 % annoksesta kulkeutuu virtsaan inaktiivisina metaboliitteina. Valdekoksibin plasmapuhdistuma (CL_p) on noin 6 l/h. Kun parekoksibia annetaan laskimoon tai lihakseen, valdekoksibin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 8 tuntia.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Parekoksibin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Dinatriumvetyfosfaatti
Fosforihappo ja/tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön).

Liuotin

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo tai natriumhydroksidi (happamuudensätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Dynastatia ja opioideja ei saa antaa samassa ruiskussa.

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

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

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

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

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

6.3 Kestoaika

Käyttövalmiiksi saattamattoman valmisteen kesto aika on 3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Parekoksibinatrium-injektiopullot

Tyyppin I värittömästi lasista valmistettu injektiopullo (5 ml), jossa on butyylikumina suljin. Injektiopullo on sinetöity purppuranpunaisella polypropyleenirepäisysinetillä, joka on alumiinikorkin päällä.

Liuotinampullit

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

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

Pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Liuottimet käyttövalmiiksi saattamista varten

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

Ainoat muut käyttövalmiiksi saattamiseen hyväksyttävät liuottimet ovat:

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

Käyttöönvalmistusmenetelmä

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

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

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on isotoninen.

Yhteensopivuus laskimolinjaan annettavien nesteiden kanssa

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

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/209/006-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.3.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.1.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2024

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