

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEXKETOPROFEN ELC 50 mg/2ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule o obsahu 2 ml obsahuje: dexketoprofen 50 mg (jako dexketoprofen-trometamol).
Jeden ml roztoku pro injekce obsahuje dexketoprofen 25 mg (jako dexketoprofen-trometamol).

Pomocné látky se známým účinkem:

200 mg ethanolu 96% a méně než 23 mg (0,147 mmol) sodíku (jako chlorid sodný a disiřičitan sodný) v jedné ampuli.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH (6,5 – 8,5)

Osmolarita: 270–328 mOsm/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba akutní bolesti střední až silné intenzity, není-li vhodné perorální podání, například v případě pooperační bolesti, renální koliky nebo bolesti zad.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dávkování

Dospělí:

Doporučená dávka je 50 mg každých 8-12 hodin. V případě potřeby je možné podání opakovat po 6 hodinách. Celková denní dávka nemá překročit 150 mg.

DEXKETOPROFEN ELC je určen ke krátkodobému použití a léčba musí být omezena na akutní symptomatické období (ne více než dva dny). Pacienti by měli být dle možností převedeni na perorální analgetickou terapii.

Nežádoucí účinky je možné minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k potlačení příznaků (viz bod 4.4).

V případě středně silné až silné pooperační bolesti je možné DEXKETOPROFEN ELC použít, je-li to indikováno, v kombinaci s opioidními analgetiky u dospělých ve stejných doporučených dávkách (viz bod 5.1).

Starší pacienti:

U starších pacientů není obecně nezbytné upravovat dávku. Nicméně z důvodu fyziologického poklesu renální funkce u starších pacientů se doporučuje v případě lehké poruchy renální funkce nižší dávka: 50 mg jako celková denní dávka (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater:

U pacientů s mírnou až středně těžkou (Child-Pugh skóre 5 - 9) poruchou funkce jater má být celková denní dávka snížena na 50 mg a jaterní funkce mají být důkladně monitorovány (viz bod 4.4). DEXKETOPROFEN ELC se nesmí používat u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Child-Pughovo skóre 10–15) (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s mírnou poruchou renální funkce (clearance kreatininu 60 – 89 ml/min) má být celková denní dávka snížena na 50 mg (viz bod 4.4). DEXKETOPROFEN ELC se nesmí používat u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <59 ml/min) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace:

Studie přípravku DEXKETOPROFEN ELC nebyly u dětí a dospívajících provedeny. Proto nebyla stanovena bezpečnost a účinnost a přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících.

Způsob podání

DEXKETOPROFEN ELC může být podán jak intramuskulárně, tak intravenózně:

- *Intramuskulární, podání:* obsah jedné ampule (2 ml) přípravku DEXKETOPROFEN ELC se podává pomalou injekcí hluboko do svalu.

- *Intravenózní podání:*
 - *Intravenózní infuze:* zředěný roztok připravený dle pokynů v bodě 6.6 se podává pomalou nitrožilní infuzí po dobu 10 až 30 minut. Roztok musí být vždy chráněn před přirozeným denním světlem.
 - *Intravenózní bolus:* je-li to nutné, je možné podat obsah jedné ampule (2 ml) přípravku DEXKETOPROFEN ELC jako pomalý intravenózní bolus, aplikuje se po dobu ne kratší než 15 sekund.

Pokyny pro zacházení s přípravkem:

Je-li DEXKETOPROFEN ELC podáván intramuskulárně nebo jako intravenózní bolus, musí být roztok podán ihned, jakmile je natažen z ampule (viz také body 6.2 a 6.6).

Pro použití ve formě intravenózní infuze musí být roztok zředěn za aseptických podmínek a chráněn před přirozeným denním světlem (viz také body 6.3 a 6.6). Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

DEXKETOPROFEN ELC se nesmí podávat v následujících případech:

- u pacientů s hypersenzitivitou na dexketoprofen a jakékoliv jiné NSAID nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u pacientů, kteří po přípravcích s podobným účinkem (např. kyselina acetylosalicylová a jiná NSAID) měli záchvat astmatu, bronchospasmus, akutní rinitidu nebo jim způsobily nosní polypy, kopřivku nebo angioneurotický edém.
- při známé fotoalergické nebo fototoxické reakci během léčby ketoprofenem nebo fibráty.
- u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace související s předchozí léčbou NSAID.
- u pacientů s aktivním peptickým vředem nebo gastrointestinálním krvácením nebo s anamnézou gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací.
- u pacientů s chronickou dyspepsií.
- u pacientů, kteří mají aktivní krvácení nebo poruchu krvácivosti.
- u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou.
- u pacientů se závažným srdečním selháváním.

- u pacientů se středně těžkou až těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu <59 ml/min).
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 10–15).
- u pacientů s hemorrhagickou diatézou a jinými poruchami krevní srážlivosti.
- u pacientů s těžkou dehydratací (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin).
- během třetího trimestru těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6).

DEXKETOPROFEN ELC je kontraindikován pro neuroaxiální (intratekální nebo epidurální) podání kvůli obsahu etanolu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aplikujte obezřetně u pacientů s pozitivní alergickou anamnézou.

Je třeba se vyhnout konkomitantnímu použití DEXKETOPROFEN ELC a NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Nežádoucí účinky je možné minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k potlačení příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika uvedena níže).

Gastrointestinální bezpečnost:

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace u pacientů, kteří dostávají DEXKETOPROFEN ELC, je třeba léčbu ukončit.

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, vředu nebo perforace stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob.

Starší osoby

Starší osoby mají zvýšenou frekvenci vzniku nežádoucích reakcí na nesteroidní protizánětlivé léky, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Tito pacienti by měli zahájit léčbu s nejnižší možnou dávkou.

NSAID musí být podávána s opatrností u pacientů s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože se jejich stav může zhoršit (viz bod 4.8).

Stejně jako u všech NSAID je třeba pátrat v anamnéze pacienta po výskytu esofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu a zajistit úplná vyléčení těchto onemocnění před zahájením léčby dexketoprofen-trometamolem. Pacienti s gastrointestinálními symptomy nebo anamnézou gastrointestinální choroby musí být sledováni s ohledem na možné zažívací obtíže, zejména krvácení do zažívacího traktu.

U těchto pacientů a také u pacientů léčených současně acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí hlásit jakékoliv neobvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to zejména na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová. (viz bod 4.5).

Renální bezpečnost:

U pacientů s poruchou funkce ledvin se má postupovat opatrně. U těchto pacientů může užití NSAID vést ke zhoršení funkce ledvin, k retenci tekutin a otokům. Pozornost je také nutná u pacientů léčených diuretiky nebo u pacientů, u nichž by se mohla rozvinout hypovolemie, protože existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Během léčby je třeba zajistit adekvátní příjem tekutin, aby se zabránilo vzniku dehydratace a s ní případně spojené zvýšené renální toxicitě.

Jako u všech NSAID může dojít ke zvýšení hladiny urey a kreatininu v plazmě. Stejně jako u ostatních inhibitorů syntézy prostaglandinů může být léčba spojena s nežádoucími účinky na renální systém, což může vést ke glomerulonefritidě, intersticiální nefritidě, renální papilární nekróze, nefrotickému syndromu a akutnímu renálnímu selhání.

U starších pacientů je větší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Hepatální bezpečnost:

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti. Stejně jako u ostatních NSAID může dojít k dočasnému mírnému zvýšení některých jaterních parametrů a také signifikantnímu zvýšení AST a ALT. V případě významného zvýšení těchto parametrů musí být léčba přerušena.

Starší pacienti trpí častěji poruchou hepatálních funkcí (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární bezpečnost:

Pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně těžkého srdečního selhání je třeba vhodně sledovat a poučit. Zvláštní opatrnost má být u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění, zvláště u těch, u kterých byly již dříve zaznamenány epizody srdečního selhání, z důvodu zvýšeného rizika rozvoje srdečního selhání, jelikož v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny retence tekutin a otoky.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID (obzvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda). Neexistují dostatečné údaje, které by mohly vyloučit toto riziko pro dexketoprofen-trometamol.

Podávání dexketoprofen-trometamolu je třeba pečlivě zvážit u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření).

Všechny neselektivní NSAID mohou inhibovat agregaci trombocytů a prodloužit dobu krvácení prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. Během kontrolovaných klinických studií bylo hodnoceno současné použití dexketoprofen-trometamolu a profylaktických dávek nízkomolekulárních heparinů v pooperačním období a nebyl zaznamenán žádný vliv na parametry koagulace. Přesto by pacienti, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími hemostázu, jako jsou warfarin nebo jiné kumariny či hepariny, měli být pečlivě sledováni, je-li jim aplikován dexketoprofen-trometamol (viz bod 4.5).

Starší pacienti trpí častěji poruchou renálních, kardiovaskulárních nebo hepatálních funkcí (viz bod 4.2).

U pacientů léčených dexketoprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom je definován jako kardiovaskulární symptomy vzniklé sekundárně během alergické nebo hypersenzitivní reakce na podkladě vazospasmu koronárních arterií a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Kožní reakce:

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. DEXKETOPROFEN ELC musí být vysazen při prvních známkách výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoliv jiných příznaků hypersenzitivity.

Další informace:

Zvláštní pozornost je nutná u pacientů:

- s kongenitální poruchou metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie).
- s dehydratací
- bezprostředně po velké operaci

Pokud považuje lékař dlouhodobou léčbu dexketoprofenem za nutnou, je třeba pravidelně kontrolovat jaterní a renální funkce a krevní obraz.

Velmi vzácně byly zaznamenány závažné akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok). Léčba musí být ukončena při prvních známkách závažných hypersenzitivních reakcí po použití přípravku DEXKETOPROFEN ELC. V závislosti na symptomech musí lékař specialista zahájit potřebné lékařské postupy.

Pacienti s astmatem v kombinaci s chronickou rinitidou, chronickou sinusitidou anebo nosními polypy mají vyšší riziko alergie na acetylsalicylovou kyselinu a/nebo jiná NSAID než zbytek populace. Podávání tohoto léčivého přípravku může vyvolat astmatické ataky nebo bronchospasmus, zejména u pacientů alergických na acetylsalicylovou kyselinu nebo jiná NSAID (viz bod 4.3).

Výjimečně může být varicella příčinou závažných infekčních komplikací kůže a měkkých tkání. Dosud nebylo možné vyloučit podíl NSAID na zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje nepoužívat přípravek DEXKETOPROFEN ELC v případě varicelly.

DEXKETOPROFEN ELC má být podáván opatrně pacientům s poruchou hematopoézy, systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojivové tkáně.

Maskování příznaků infekčních onemocnění

DEXKETOPROFEN ELC může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se DEXKETOPROFEN ELC podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Jedna ampule přípravku DEXKETOPROFEN ELC obsahuje 200 mg ethanolu, což je ekvivalentní 5 ml piva nebo 2,08 ml vína. Malé množství alkoholu v tomto léku nebude mít žádné znatelné účinky.

Obsah alkoholu je třeba vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin populace, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23mg) v jedné dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace:

Bezpečnost použití u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce se vztahují k nesteroidním protizánětlivým přípravkům (NSAID) obecně:

Nevhodné kombinace:

- Jiná NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2 a vysoké dávky salicylátů (> 3 g/denně): podání několika NSAID současně může zvýšit synergickým působením riziko vzniku gastrointestinálních vředů a krvácení.
- Antikoagulancia: NSAID mohou zvyšovat účinek antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4) v důsledku vysoké vazby dexketoprofenu na plazmatické bílkoviny a inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice. Pokud se této kombinaci nelze vyhnout, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Hepariny: zvýšené riziko krvácení (v důsledku inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice). Pokud se této kombinaci nelze vyhnout, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium (popsáno u několika NSAID): NSAID zvyšují hladinu lithia v krvi, která tak může dosáhnout toxických hodnot (sníženým vylučováním lithia ledvinami). Z tohoto důvodu je nutné tento parametr sledovat při zahájení léčby, úpravě a ukončení léčby dexketoprofenem.
- Methotrexát používaný ve vysokých dávkách 15 mg/týden nebo více: zvýšená hematologická toxicita methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance protizánětlivými léky obecně.
- Hydantoiny a sulfonamidy: toxický účinek těchto látek může být zvýšen.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- Diuretika, ACE inhibitory, aminoglykosidová antibiotika a antagonisté receptorů pro angiotenzin II: dexketoprofen může snížit účinek diuretik a ostatních antihypertenziv. U některých pacientů s omezenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s omezenou funkcí ledvin) může společné podání přípravků inhibujících cyklooxygenázu a ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II nebo aminoglykosidových antibiotik vyústit v další zhoršení ledvinných funkcí, které je obvykle reverzibilní. Při kombinované preskripci dexketoprofenu a diuretik je nutné se ujistit, že je pacient přiměřeně hydratován, a sledovat funkci ledvin na počátku léčby (viz část 4.4 Zvláštní varování a zvláštní opatření pro použití).
- Methotrexát v nízkých dávkách, menších než 15 mg/týden: zvýšená hematologická toxicita methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance protizánětlivými léky obecně. Týdenní sledování krevního obrazu během prvních týdnů léčby touto kombinací. Zvýšený dohled je nutný nejen u pacientů s lehce omezenou funkcí ledvin, ale i u starších pacientů.
- Pentoxyfilin: zvýšené riziko krvácení. Zvyšte intenzitu klinického sledování a častěji kontrolujte dobu krvácení.
- Zidovudin: zvýšené riziko toxicity pro červenou krevní řadu působením na retikulocyty s těžkou anemií vyskytující se týden po zahájení léčby NSAID. Zkontrolujte krevní obraz a počet retikulocytů jeden až dva týdny po zahájení léčby NSAID.
- Deriváty sulfonfylmočoviny: NSAID mohou zvýšit hypoglykemický účinek sulfonfylmočoviny vytěsněním z vazebných míst na plazmatických proteinech.

Kombinace, které je třeba brát v úvahu:

- Betablokátory: léčba s NSAID může snížit jejich antihypertenzní účinek cestou inhibice syntézy prostaglandinů.
- Cyklosporin a tacrolimus: nefrotoxicita může být zvýšena působením NSAID cestou zprostředkovanou účinkem renálních prostaglandinů. Během kombinované terapie musí být vyšetřovány renální funkce.
- Trombolytika: zvýšené riziko krvácení.
- Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Probenecid: koncentrace dexketoprofenu v plazmě mohou být zvýšeny. Tato interakce může být způsobena inhibičním mechanismem v místě renální tubulární sekrece a konjugace s kyselinou glukuronovou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
- Srdeční glykosidy: NSAID mohou zvýšit koncentraci glykosidů v plazmě.
- Mifepriston: Existuje teoretické riziko ovlivnění účinnosti mifepristonu inhibitory syntézy prostaglandinů. Omezené důkazy naznačují, že souběžné podání NSAID v den podání prostaglandinu nemá nepříznivý vliv na účinky mifepristonu nebo prostaglandinu na zrání

děložního hrdla nebo kontraktilitu dělohy a nesnižuje klinickou účinnost ukončení těhotenství. Chinolonová antibiotika: Pokusy na zvířatech ukazují, že vysoké dávky chinolonů v kombinaci s NSAID mohou zvýšit riziko vzniku křečí.

- Tenofovir: souběžné užívání s NSAID může zvýšit hladiny močovinového dusíku a kreatininu v plazmě. Funkce ledvin má být sledována za účelem kontroly potenciálního synergického vlivu na funkci ledvin.
- Deferasirox: souběžné užívání s NSAID může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity. Při kombinaci deferasiroxu s těmito látkami je třeba důkladné klinické sledování. - Pemetrexed: souběžné používání s NSAID může snížit eliminaci pemetrexedu, proto je třeba opatrnost při užívání vyšších dávek NSAID. Pacienti s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45–79 ml/min) se mají vyvarovat souběžného podání pemetrexedu s NSAID 2 dny před a 2 dny po podání pemetrexedu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství anebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií vzbuzují obavy v souvislosti se zvýšeným rizikem potratu a srdečních malformací a gastroschízy po užití inhibitoru syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu vede ke zvýšení preimplantačních a postimplantačních ztrát a embryonální/fetální letality. U zvířat byla dále hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních, pokud byl zvířatům podán inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetického období. Nicméně reprodukční studie provedené s dexketoprofen-trometamolem na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Od 20. týdne těhotenství může užívání dexketoprofen-trometamolu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě v druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství dexketoprofen-trometamol podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud dexketoprofen-trometamol užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Při podávání dexketoprofen-trometamolu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání dexketoprofen-trometamolu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavovat plod:

- kardiopulmonární toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a plicní hypertenze),
- renální dysfunkci, která může progredovat do renálního selhání s oligohydramnion (viz výše),

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může objevit dokonce i při velmi nízkých dávkách,
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Kojení

Není známo, je-li dexketoprofen vylučován do lidského mléka. Přípravek DEXKETOPROFEN ELC je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Podobně jako u jiných NSAID může užívání dexketoprofen-trometamolu snížit plodnost žen a nedoporučuje se u žen, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo které jsou vyšetřovány pro neplodnost, by mělo být zváženo vysazení dexketoprofen-trometamolu.

Proto je DEXKETOPROFEN ELC během třetího trimestru těhotenství a kojení kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DEXKETOPROFEN ELC může vyvolat nežádoucí účinky jako jsou závratě, poruchy zraku nebo ospalost. V těchto případech může být narušena schopnost reagovat a aktivně se účastnit silničního provozu a obsluhovat stroje .

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, které by mohly souviset s dexketoprofen-trometamolem, stejně jako nežádoucí reakce zaznamenané po uvedení dexketoprofen-trometamolu na trh, jsou uvedeny níže. Jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a řazené dle frekvence:

TŘÍDA ORGÁNOVÉHO SYSTÉMU	Časté (>1/100 až <1/10)	Méně časté (>1/1 000 až <1/100)	Vzácné (>1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie		neutropenie trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			otok laryngu	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku	
Poruchy metabolismu a výživy			hyperglykemie, hypoglykemie, hypertriglyceridemie, anorexie		
Psychiatrické Poruchy		nespavost			
Poruchy nervového systému:		bolest hlavy, závrať, spavost	parestézie, synkopy		
Oční poruchy		rozostřené vidění			
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus		
Srdeční poruchy			extrasystoly, tachykardie		Kounisův syndrom
Cévní poruchy		hypotenze, návaly horka	hypertenze, povrchová tromboflebitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			bradypnoe	bronchospasmus dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	bolest břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, hemateméza, suchost v ústech	žaludeční vřed, krvácení z žaludečního vředu nebo perforace žaludečního vředu (viz bod 4.4)	pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest			hepatitida, žloutenka	hepatocelulární poškození	

Poruchy kůže a podkožní tkáně		dermatitida, svědění, vyrážka, zvýšené pocení	kopřivka, akné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), angioedém, otok tváře, fotosenzitivita	Fixní lékový exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová ztuhlost, kloubní ztuhlost, svalová křeč, bolest zad		
Poruchy ledvin a močových cest			akutní renální selhání, polyurie, bolest ledvin, ketonurie, proteinurie	nefritida nebo nefrotický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			menstruační poruchy, poruchy prostaty		
Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace	bolest v místě injekce, reakce v místě injekce, včetně zánětu, modřin nebo krvácení	pyrexie, únava, bolest, pocit chladu	ztuhlost, periferní edém		
Vyšetření:			abnormální jaterní testy		

Gastrointestinální:

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po léčbě byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Méně často byla pozorována gastritida.

Ve spojení s léčbou nesteroidními protizánětlivými léky byly hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Podobně jako u jiných NSAID se mohou objevit následující nežádoucí účinky: aseptická meningitida, která se vyskytuje hlavně u pacientů se systémovým lupus erythematoses nebo smíšenou poruchou pojivové tkáně, a hematologické reakce (purpura, aplastická a hemolytická anemie, vzácněji agranulocytóza a dřevňová hypoplázie).

Bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (velmi vzácné).

Klinická studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých nesteroidních protizánětlivých léků (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarkt myokardu nebo iktus) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomatologie předávkování není známa. Podobné léčivé přípravky vyvolaly gastrointestinální (zvracení, anorexie, bolest břicha) a neurologické (sommelence, vertigo, dezorientaci, bolest hlavy) poruchy.

V případě náhodného či nadměrného užití nebo podání okamžitě zahajte symptomatickou léčbu s ohledem na klinický stav pacienta. Dexketoprofen-trometamol může být odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty kyseliny propionové

ATC kód: M01AE17

Dexketoprofen-trometamol je trometaminová sůl kyseliny S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)-propionové, která má analgetický, antiflogistický a antipyretický účinek a patří do skupiny nesteroidních antiflogistik (M01AE).

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku nesteroidních antiflogistik je spojen s redukcí syntézy prostaglandinů inhibicí cyklooxygenázové cesty.

Konkrétně se jedná o inhibici transformace kyseliny arachidonové na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, které produkují prostaglandiny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a také prostacyklin PGI₂ a tromboxany (TxA₂ a TxB₂). Mímoto by inhibice syntézy prostaglandinů mohla ovlivnit nepřímo jiné protizánětlivé mediátory jako jsou kininy, čímž by se doplnil přímý účinek.

Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že dexketoprofen je inhibitorem aktivity enzymu COX-1 a COX-2 u experimentálních zvířat a lidí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie provedené na několika modelech bolesti prokázaly účinnou analgetickou aktivitu dexketoprofen-trometamolu.

Byl zkoumán analgetický účinek nitrosvalové a nitrožilní formy dexketoprofen-trometamolu při léčbě středně těžké až těžké bolesti na několika modelech bolesti v chirurgii (ortopedické, gynekologické a břišní operace), dále pak u muskuloskeletální bolesti (model akutní bolesti zad bederní oblasti) a u renální koliky.

V provedených studiích byl nástup analgetického účinku rychlý a během prvních 45 minut bylo dosaženo maximálního analgetického účinku. Trvání analgetického účinku po podání 50 mg dexketopropenu je obvykle 8 hodin.

Klinické studie zaměřené na léčbu pooperační bolesti prokázaly, že dexketoprofen při použití

v kombinaci s opioidy významně snižuje spotřebu opioidů. Ve studiích pooperační bolesti, v nichž pacienti dostávali morfin pomocí pacientem ovládaného přístroje pro kontrolu bolesti, vyžadovali pacienti léčení dexketoprofenem podstatně méně morfinu (přibližně o 30-45 % méně) než pacienti ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po nitrosvalovém podání dexketoprofen-trometamolu lidem bylo maximální koncentrace dosaženo za 20 minut (rozsah od 10 do 45 min). Pro jednotlivé dávky 25 a 50 mg bylo prokázáno, že plocha pod křivkou je přiměřená dávce po nitrosvalovém i nitrožilním podání.

Distribuce

Ve farmakokinetických studiích po opakovaném podání bylo pozorováno, že C_{max} a AUC po posledním nitrosvalovém nebo nitrožilním podání nejsou odlišné od těch, získaných po jednorázové dávce, což znamená, že nedochází ke kumulaci léku.

Podobně jako u ostatních léčivých přípravků s vysokou vazbou na plazmatické proteiny (99 %) má distribuční objem střední hodnotu pod 0,25 l/kg. Distribuční poločas byl přibližně 0,35 hodin a poločas eliminace byl v rozsahu mezi 1 – 2,7 hodinami.

Biotransformace a eliminace

Po aplikaci dexketoprofen-trometamolu se získá z moči jen S-(+) enantiomer, což dokazuje, že u lidí nenastává konverze na R-(-) enantiomer.

Hlavní cesta eliminace dexketoprofenu je glukuronidová konjugace s následným vylučováním ledvinami.

Starší populace

U zdravých starších osob (65 let a více) byla expozice významně vyšší než u mladých dobrovolníků po jednotlivé a opakované dávce per os (až o 55 %), zatímco nebyl statisticky významný rozdíl v maximálních koncentracích a čase pro dosažení maximálních koncentrací. Průměrný poločas eliminace byl prodloužen po jednotlivé a opakovaných dávkách (až o 48 %) a zjevná celková clearance byla významně snížena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicity a imunofarmakologie neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie chronické toxicity prováděné na myších a opicích poskytly hladinu pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL) při dávkách 2krát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka. U opic byly při vyšších dávkách hlavním pozorovaným nežádoucím účinkem krev ve stolici, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a při nejvyšší dávce erozivní gastrointestinální léze. Tyto účinky se objevily při dávkách určujících 14-18krát vyšší expozici léku než při maximální doporučené dávce pro člověka.

Studie karcinogenního potenciálu u zvířat nejsou k dispozici.

Jak bylo zjištěno pro celou farmakologickou skupinu NSAID, dexketoprofen-trometamol může způsobit změny v embryofetálním přežití na zvířecích modelech, a to jak nepřímo přes gastrointestinální toxicitu u březích samic, tak i přímo ovlivněním vývoje plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 96%
Chlorid sodný
Disiřičitan sodný E223
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

DEXKETOPROFEN ELC nesmí být míchán v malém objemu (např. stříkačce) s roztoky dopaminu, promethazinu, pentazocinu, pethidinu nebo hydroxyzinu, protože by mohlo dojít k precipitaci roztoku.

Zředěné infuzní roztoky připravené tak, jak je uvedeno v části 6.6, nesmějí být míchány s promethazinem nebo pentazocinem.

Tento léčivý přípravek nesmí být míchán s ostatními léčivými přípravky mimo těch uvedených v části 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Použitelnost neotevřené ampule: 2 roky

Použitelnost po zředění: Chemická a fyzikální stabilita po zředění s glukózou 5% a Ringrovým roztokem při teplotě 2 až 8 °C je stabilní po dobu 24 hodin. Po zředění dle pokynů v bodě 6.6 prokázal zředěný roztok chemickou stabilitu po dobu 24 hodin při uchovávání při teplotě 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován ihned, jsou obvyklé skladovací časy při použití a podmínky před použitím zodpovědností uživatele a normálně by neměly být delší než 24 hodin při teplotě od 2 do 8 °C, pokud ředění nebylo prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampuli ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Materiál obalu navržený jako primární balení pro DEXKETOPROFEN ELC je: Ampule ze zbarveného skla typu I obsahujících 2 ml injekčního roztoku nebo koncentrátu pro infuzní roztok.

Balení obsahuje 5 nebo 10 ampulí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DEXKETOPROFEN ELC je kompatibilní po rozpuštění v malých objemech (např. stříkačce) s injekčními roztoky heparinu, lidokainu, morfinu a theofylinu.

Pro podání nitrožilní infuzí by se obsah jedné ampule (2 ml) přípravku DEXKETOPROFEN ELC měl rozpustit v objemu od 30 do 100 ml fyziologického roztoku, glukózy nebo roztoku Ringer-laktátu. Roztok se má ředit asepticky a chránit před přirozeným denním světlem. Rozpuštěný roztok je čirý.

DEXKETOPROFEN ELC rozpuštěný v objemu 100 ml fyziologického roztoku nebo roztoku glukózy se ukázal být kompatibilní s následujícími léčivými přípravky: dopamin, heparin, hydroxyzin, lidokain, morfin, pethidin a theofylin.

Neprokázala se sorpce aktivní složky rozpuštěného přípravku DEXKETOPROFEN ELC, byl-li skladován v plastových nádobách nebo aplikačních prostředcích, vyrobených z ethyl-vinyl-acetátu (EVA), propionátu celulózy (CP), polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) a polyvinylchloridu (PVC).

DEXKETOPROFEN ELC je na jedno použití a nepoužitý roztok by měl být zlikvidován. Před podáním se má roztok vizuálně zkontrolovat, aby se zajistilo, že je čirý a bezbarvý: nesmí se používat, pokud jsou viditelné částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ELC Group s.r.o.
Pobřežní 394/12, Karlín,
186 00 Prague 8,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/665/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 10. 2017/25. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2025