

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Dexfenia 25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg deksketoprofena (v obliki trometamolijevega deksketoprofenata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele do skoraj bele, okrogle, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani tablete.

Velikost: premer približno 10 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin, npr. mišično-skeletnih bolečin, dismenoreje, zobobola, pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek je običajno 12,5 mg na 4 do 6 ur ali 25 mg na 8 ur, odvisno od narave in izrazitosti bolečine. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 75 mg.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

Tablete zdravila Dexfenia niso namenjene za dolgotrajno uporabo in zdravljenje mora biti omejeno na simptomatsko obdobje.

##### *Starejši*

Pri starejših bolnikih je zdravljenje priporočljivo začeti na spodnjem koncu odmernega območja (celotni dnevni odmerek 50 mg). Šele ko se prepričate, da je splošno prenašanje zdravila dobro, lahko odmerjanje povečate do tistega, ki je priporočeno za splošno populacijo.

##### *Okvara jeter*

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolnike z blago do zmerno okvaro jeter začnite zdraviti z manjšimi odmerki (celotni dnevni odmerek 50 mg) in jih natančno spremljajte. Tablet zdravila Dexfenia ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago okvaro ledvic začetni odmerek zmanjšajte tako, da bo celotni dnevni odmerek 50 mg (očistek kreatinina 60–89 ml/min) (glejte poglavje 4.4). Tablet zdravila Dexfenia ne smete uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $\leq$  59 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Dexfenia pri otrocih in mladostnikih ni bilo raziskano, zato njegova varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih nista bili ugotovljeni in ga otroci in mladostniki ne smejo uporabljati.

#### Način uporabe

Tablete je treba zaužiti z dovolj tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Sočasno zaužitje s hrano upočasni hitrost absorpcije zdravila (glejte Farmakokinetične lastnosti), zato je zdravilo v primeru akutnih bolečin priporočljivo vzeti vsaj 30 minut pred jedjo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Tablet zdravila Dexfenia ne smete uporabiti:

- pri bolnikih, preobčutljivih na učinkovino, katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih, pri katerih snovi s podobnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kislina ali druga nesteroidna protivnetna zdravila) sprožijo napade astme, bronhospazem, akutni rinitis ali povzročijo nosne polipe, urtikarijo ali angioedem;
- pri znanih fotoalergičnih ali fototoksičnih reakcijah med zdravljenjem s ketoprofenom ali fibrati;
- pri bolnikih z anamnezo krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezane s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili;
- pri bolnikih z aktivno želodčno razjedo/krvavitvijo v prebavilih ali krvavitvijo v prebavilih, razjedo ali perforacijo v anamnezi;
- pri bolnikih s kronično dispepsijo;
- pri bolnikih, ki imajo druge aktivne krvavitve ali motnje hemostaze;
- pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom;
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem;
- pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $\leq$  59 ml/min);
- pri bolnikih s hudo okvaro jeter (seštevek od 10 do 15 po Child-Pughu);
- pri bolnikih s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami koagulacije;
- pri bolnikih s hudo dehidracijo (zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine);
- med tretjim trimesečjem nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih z alergijskimi stanji v anamnezi je treba to zdravilo uporabljati previdno.

Sočasni uporabi zdravila Dexfenia skupaj z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in kardiovaskularne dogodke v nadaljevanju).

#### Varnost prebavil

Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o pojavu krvavitev v prebavilih, pojavu razjed ali perforacij, ki so lahko smrtne, z opozorilnimi simptomi ali z resnimi obolenji prebavil v anamnezi ali brez teh simptomov in anamneze. Kadar se krvavitve ali razjede v prebavilih pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Dexfenia, je treba z zdravljenjem prenehati.

Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, še zlasti če je prišlo tudi do krvavitve ali perforacije (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih se tveganje za pojav krvavitev, razjed ali perforacij v prebavilih povečuje s povečevanjem odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Starejši: Pri starejših bolnikih je pogostnost pojavljanja neželenih reakcij na nesteroidna protivnetna zdravila, še posebno krvavitev in perforacij v prebavilih, ki so lahko smrtne, povečana (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najnižjim odmerkom, ki je na voljo.

Tako kot velja za vsa nesteroidna protivnetna zdravila, se je treba natančno pozanimati o morebitni anamnezi ezofagitisa, gastritisa in/ali želodčne razjede, da bi pred začetkom zdravljenja z deksketoprofenom lahko poskrbeli za njihovo popolno ozdravitev.

Bolnike s simptomi v prebavilih ali z boleznijo prebavil v anamnezi je treba spremljati, ali imajo prebavne motnje, zlasti krvavitve v prebavilih.

Nesteroidna protivnetna zdravila je treba previdno dajati bolnikom, ki so v preteklosti imeli obolenja prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker lahko pride do njihovega poslabšanja (glejte poglavje 4.8).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi sredstvi (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke), prav tako pa tudi pri bolnikih, ki morajo sočasno jemati majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, pri katerih obstaja verjetnost, da bi lahko povečala tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo neželenih učinkov v prebavilih, še posebno če gre za starejše bolnike, morajo poročati o pojavu vsakega nenavadnega simptoma v trebušni votlini (še posebno o krvavitvah v prebavilih), še zlasti v začetnih obdobjih zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki bi lahko povečala tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, ali antiagregacijska sredstva, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

#### Varnost ledvic

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri teh bolnikih lahko nesteroidna protivnetna zdravila poslabšajo delovanje ledvic, povzročijo zastajanje tekočine in nastanek edemov. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, ali pri bolnikih, pri katerih bi se lahko razvila hipovolemija, saj obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost.

Med zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezen vnos tekočine, da preprečimo dehidracijo in s tem povezano morebitno povečano ledvično toksičnost.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kot vsa nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi to zdravilo zviša dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Tako kot druge zaviralce sinteze prostaglandinov ga lahko spremljajo neželeni učinki na ledvicah; pojavi se lahko glomerulni nefritis, intersticijski nefritis, ledvična papilarna nekroza, nefrotski sindrom ali akutna odpoved ledvic.

Starejši bolniki so bolj nagnjeni k motnjam delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

#### Varnost jeter

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko povzroči rahlo prehodno zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov in pomembno zvišanje AST in ALT. Če se ti parametri pomembno zvišajo, je treba zdravljenje prekiniti.

Starejši bolniki so bolj nagnjeni k motnjam delovanja jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Kardiovaskularna in cerebrovaskularna varnost

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmernega srčnega popuščanja sta potrebna ustrezno spremljanje in svetovanje. V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o zastajanju tekočin in edemu, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z anamnezo bolezni srca, predvsem pri tistih s predhodnimi epizodami srčnega popuščanja, saj obstaja povečano tveganje sprožitve srčnega popuščanja.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili to tveganje za deksketoprofen.

Bolnike z visokim krvnim tlakom, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivnim srčnim popuščanjem, potrjeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo lahko zdravite z deksketoprofenom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna tudi pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularno bolezen (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje).

Vsa neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila lahko zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve preko zavrtja sinteze prostaglandinov, zato uporaba deksketoprofena ni priporočljiva pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila z vplivom na hemostazo, npr. varfarin ali druge kumarine ali heparine (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki so bolj nagnjeni k motnjam v kardiovaskularnem delovanju (glejte poglavje 4.2).

#### Kožne reakcije

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (nekatero od njih so bile smrtne), vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov začnejo pojavljati v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Dexfenia je treba prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, poškodb na sluznicah ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti.

#### Drugi podatki

PI_Text039423_3	- Updated:	Page 5 of 14
JAZMP-IB/014 - 18.01.2023		

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Posebna previdnost je potrebna pri:

- prirojeni motnji presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- dehidraciji,
- takoj po večji operaciji.

Če zdravnik meni, da je dolgoročno zdravljenje z deksketoprofenom potrebno, je treba redno preverjati delovanje jeter in ledvic ter število krvnih celic.

Zelo redko so bile opažene hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok). Zdravljenje z zdravilom Dexfenia se mora prekiniti ob prvem pojavu hudih znakov preobčutljivosti. Odvisno od simptomov so potrebni ustrezni medicinski postopki, ki jih vpelje zdravnik specialist.

Pri bolnikih z astmo v povezavi s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom in/ali nosnimi polipi je tveganje za pojav alergične reakcije po jemanju acetisalicilne kisline in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil večje kot pri ostalih bolnikih. Uporaba teh zdravil lahko povzroči astmatičen napad ali bronhospazem, zlasti pri bolnikih, alergičnih na acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila (glejte poglavje 4.3).

Izjemoma so lahko norice povzročitelj resnih infekcijskih zapletov na koži in v mehkih tkivih. Doslej ni bilo mogoče izključiti, da nesteroidna protivnetna zdravila pripomorejo k poslabšanju teh infekcij, zato je priporočljivo, da se uporabi zdravila Dexfenia v primeru noric izognemo.

Zdravilo Dexfenia morate previdno uporabljati pri bolnikih s hematopoetskimi motnjami, sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano boleznijo vezivnega tkiva.

#### Prikritje simptomov obstoječih okužb

Deksketoprofen lahko prikrije simptome okužbe, zato lahko pride do poznejšega začetka ustreznega zdravljenja in s tem do slabšega izida okužbe. To so opazili pri bakterijski zunajbolnišnični pljučnici in pri bakterijskih zapletih noric. Pri dajanju deksketoprofena za zniževanje povišane telesne temperature ali lajšanje bolečine v povezavi z okužbo je priporočljivo spremljanje okužbe. V situacijah izven bolnišnice se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, če simptomi ne izginijo ali se poslabšajo.

#### Pediatrična populacija

Varna uporaba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Naslednja medsebojna delovanja veljajo za nesteroidna protivnetna zdravila na splošno:

#### *Nepriporočljive kombinacije:*

- Druga nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2) in veliki odmerki salicilatov ( $\geq 3$  g/dan): hkratna uporaba več nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.
- Antikoagulanti: nesteroidna protivnetna zdravila lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

varfarin (glejte poglavje 4.4), zaradi visoke stopnje vezave deksketoprofena na beljakovine v plazmi, zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih vrednosti.

Heparini: večje tveganje za pojav krvavitev (zaradi zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice). Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih vrednosti.

- Kortikosteroidi: obstaja večje tveganje za pojav razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Litij (opisano z več nesteroidnimi protivnetnimi zdravili): nesteroidna protivnetna zdravila zvišujejo koncentracijo litija v krvi, ki lahko doseže toksične vrednosti (zmanjšano ledvično izločanje litija). Ta parameter je zato treba spremljati med uvedbo, prilagajanjem in prenehanjem zdravljenja z deksketoprofenom.
- Metotreksat, uporabljen v velikih odmerkih, 15 mg/teden ali več: večja hematotoksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno.
- Hidantoini in sulfonamidi: toksični učinki teh snovi se lahko povečajo.

*Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:*

- Diuretiki, zaviralci ACE, antibakterijski aminoglikozidi in antagonisti receptorjev angiotenzina II: deksketoprofen lahko zmanjša učinek diuretikov in antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo, in zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali antibakterijskih aminoglikozidov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslabšanje je po navadi reverzibilno. Med kombinirano uporabo deksketoprofena in diuretika je nujno treba zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika; na začetku zdravljenja je treba spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- Metotreksat, uporabljen v majhnih odmerkih, manj kot 15 mg/teden: večja hematotoksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno. Tedensko spremljanje krvne slike v prvih tednih uporabe kombinacije. Intenzivnejše spremljanje že pri blagi okvari ledvic ter pri starejših.
- Pentoksifilin: večje tveganje za pojav krvavitev. Poostrite klinični nadzor in pogosteje preverjajte čas krvavitve.
- Zidovudin: tveganje za večje toksično delovanje na rdeče celice zaradi vpliva na retikulocite, s hudo anemijo, ki se pojavi en teden po začetku uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil. En teden do dva tedna po začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili preverite celotno krvno sliko in število retikulocitov.
- Sulfonilsečnine: nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin, ker jih izpodrinejo z vezavnih mest na beljakovinah v plazmi.

*Kombinacije, na katere je treba paziti:*

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zavre sintezo prostaglandinov in tako zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev beta.
- Ciklosporin in takrolimus: nesteroidna protivnetna zdravila lahko z učinki na ledvice,

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posredovanimi prek prostaglandinov, povečajo nefrotoksičnost. Med kombiniranim zdravljenjem je treba preverjati delovanje ledvic.

- Trombolitiki: večje tveganje za pojav krvavitev.
- Antiagregacijska sredstva in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): večje tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Probenecid: koncentracija deksketoprofena v plazmi se lahko poveča; ta interakcija je lahko posledica zaviralnega delovanja na mestu ledvične tubulne sekrecije in zaviralnega delovanja na konjugacijo z glukuronsko kislino ter zahteva prilagoditev odmerka deksketoprofena.
- Srčni glikozidi: nesteroidna protivnetna zdravila lahko zvišajo koncentracijo glikozidov v plazmi.
- Mifepriston: obstaja teoretično tveganje, da bi zaviralci prostaglandinske sinteze lahko spremenili učinkovitost mifepristona. Maloštevni podatki kažejo, da jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil skupaj s prostaglandini v istem dnevu ne vpliva neugodno na učinkovitost mifepristona ali prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenje maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- Kinolonski antibiotiki: podatki pri živalih kažejo, da lahko veliki odmerki kinolonov v kombinaciji z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povečajo tveganje za konvulzije.
- Tenofovir: sočasno jemanje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko poveča koncentracijo dušika sečnine in kreatinina v plazmi, delovanje ledvic je treba spremljati, da lahko nadzorujemo morebiten sinergističen učinek na njihovo delovanje.
- Deferasiroks: sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za toksične učinke v prebavilih. V primeru uporabe defasiroksa v kombinaciji s temi spojinami je potrebno skrbno klinično spremljanje.
- Pemetreksed: sočasno jemanje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zmanjša izločanje pemetrekseda, zato je potrebna previdnost pri jemanju visokih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 45–79 ml/min) se je treba sočasnemu dajanju pemetrekseda in nesteroidnih protivnetnih zdravil izogniti 2 dni pred dajanjem pemetrekseda ter še 2 dni po dajanju pemetrekseda.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tablete zdravila Dexfenia so kontraindicirane v tretjem trimesečju nosečnosti in med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

##### Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških raziskav zbujajo zaskrbljenost glede povečanega tveganja, da pride do splava in malformacij srca ter do gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Skupno tveganje za pojav kardiovaskularnih malformacij se je od manj kot 1 % povečalo na približno 1,5 %. Tveganje naj bi se domnevno povečevalo s povečevanjem odmerka in s trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je izkazalo, da dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov poveča pogostnost predimplantacijskih in postimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov oziroma plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so jim v obdobju organogeneze dajali zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečani pogostnosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendar pa v raziskavah z deksketoprofenom pri živalih niso ugotovili škodljivih



1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba deksketoprofena povzroči oligohidramnijo, ki je posledica motenj delovanja plodovih ledvic. To se lahko zgodi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti se deksketoprofen ne sme dajati, razen če to ni nedvomno potrebno. Če deksketoprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če se uporablja v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti deksketoprofenu od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju glede oligohidramnija. Pri ugotovljenem oligohidramniju je treba deksketoprofen ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- neželene učinke na srčno-pljučnem sistemu (prezgodnjo konstrikcijo/zaprtje arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
  - motnje delovanja ledvic, ki lahko napredujejo v odpoved ledvic z oligohidramnijem (glejte zgoraj).
- Ob koncu nosečnosti lahko pri materi in novorojenčku:
- podaljšajo čas krvavitve, ta antiagregacijski učinek pa se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih;
  - preprečijo krčenje maternice in odložijo ali podaljšajo porod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se deksketoprofen izloča v materinem mleku. Zdravilo Dexfenia je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko zdravilo Dexfenia zmanjša plodnost žensk, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba premisliti o prenehanju zdravljenja z deksketoprofonom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Tablete zdravila Dexfenia lahko povzročijo neželene učinke, kot so omotica, motnje vida ali dremavost. V teh primerih je lahko zmožnost odzivanja in aktivne udeležbe v prometu ter upravljanja strojev poslabšana.

### **4.8 Neželeni učinki**

V tabeli so navedeni neželeni učinki, za katere je bilo v kliničnih preskušanjih opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani z deksketoprofonom, ter neželeni učinki, opisani v obdobju uporabe tablet Dexfenia po prihodu na trg. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostosti.

	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 to < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1,000 to < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	<b>Zelo redki</b> (< 1/10,000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			edem larinksa	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom
Presnovne in			anoreksija	

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prehranske motnje				
Psihiatrične motnje		nespečnost, tesnoba		
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, zaspanost	parestezije, sinkopa	
Očesne bolezni				zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica		tinitus
Srčne bolezni		palpitacije		tahikardija
Žilne bolezni		zardevanje	hipertenzija	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bradipneja	bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	navzea in/ali bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija	gastritis, zaprtje, suha usta, flatulenca	želodčna razjeda, krvavitev želodčne razjede ali perforacija želodčne razjede (glejte poglavje 4.4)	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			poškodba jetrnih celic	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	urtikarija, akne, močnejše znojenje	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) angioedem, edem obraza, fotosenzitivnostna reakcija, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu	
Bolezni sečil			akutna ledvična odpoved, poliurija	nefritis ali nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk			menstruacijske motnje, prostatične motnje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, bolečine, astenija, mrzlica, splošno slabo počutje	periferni edemi	
Preiskave			nenormalni izvidi preiskav delovanja	

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			jeter	
--	--	--	-------	--

Najpogosteje so opazili neželene učinke v prebavilih. Lahko se pojavijo želodčne razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ki se včasih končajo s smrtjo, še posebno pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Po dajanju zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Manj pogosteje so opažali gastritis.

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Kot pri ostalih nesteroidnih protivnetnih zdravilih se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: aseptični meningitis (predvsem pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano boleznijo vezivnega tkiva) in hematološke reakcije (purpura, aplastična in hemolitična anemija, redko agranulocitoza in medularna hipoplazija).

Mehurjaste reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (zelo redko).

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombolitičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomatika po prevelikem odmerjanju ni znana. Podobna zdravila so povzročila prebavne (bruhanje, anoreksijo, bolečine v trebuhu) in nevrološke motnje (zaspanost, vrtoglavico, dezorientacijo, glavobol).

V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upoštevajoč bolnikovo klinično stanje. Če je odrasli ali otrok v zadnji uri zaužil več kot 5 mg/kg, je treba uporabiti aktivno oglje.

Trometamolijev deksketoprofenat se odstranjuje z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

PI_Text039423_3	- Updated:	Page 11 of 14
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE17

Trometamolijev deksketoprofenat je trometamolijeva sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil)-propionske kisline, analgetično, protivnetno in antipiretično zdravilo, ki spada v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil (M01AE).

### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil je povezan z zmanjšanjem sinteze prostaglandinov zaradi zavrtja ciklooksigenazne poti. Natančneje pride do zavrtja pretvorbe arahidonske kisline v ciklična endoperoksida PGG<sub>2</sub> in PGH<sub>2</sub>, ki tvorita prostaglandine PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  in PGD<sub>2</sub> ter tudi prostaciklin PGI<sub>2</sub> in tromboksane (TxA<sub>2</sub> in TxB<sub>2</sub>). Poleg tega bi lahko zavrtje sinteze prostaglandinov vplivalo na druge mediatorje vnetja, npr. na kinine, in tako poleg neposrednega delovanja povzročilo še dodatno posredno delovanje.

### Farmakodinamični učinki

Dokazano je, da deksketoprofen pri poskusnih živalih in pri ljudeh zavira aktivnost COX-1 in COX-2.

### Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije na več bolečinskih modelih so dokazale učinkovito analgetično delovanje deksketoprofena. V nekaterih študijah je bil začetek analgetičnega delovanja dosežen v 30 minutah po uporabi. Analgetični učinek traja od 4 do 6 ur.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi trometamolijevega deksketoprofenata pri človeku je C<sub>max</sub> dosežena v 30 minutah (razpon: od 15 do 60 minut).

Med uporabo deksketoprofena skupaj s hrano se njegova AUC ne spremeni, vendar se C<sub>max</sub> zmanjša in hitrost absorpcije zdravila upočasnijo (podaljšanje t<sub>max</sub>).

### Porazdelitev

Razpolovni čas porazdelitve deksketoprofena je 0,35 ure, razpolovni čas izločanja pa 1,65 ure. Tako kot pri drugih zdravilih z veliko vezavo na beljakovine v plazmi (99%) je njegov povprečni porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg.

V farmakokinetičnih študijah z več odmerki so ugotovili, da se AUC po zadnjem odmerku ne razlikuje od tiste po enkratnem odmerku, kar kaže, da se zdravilo ne kopiči.

### Biotransformacija in izločanje

Po uporabi trometamolijevega deksketoprofenata se v urinu pojavi le S-(+) enantiomer, kar kaže, da pri človeku ne pride do konverzije v R-(-) enantiomer.

Glavna pot izločanja deksketoprofena je glukuronidna konjugacija, čemur sledi izločanje skozi ledvice.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in imunofarmakologije ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kronične toksičnosti, opravljene

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pri miših in opicah, so pokazale NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* – raven brez ugotovljenih neželenih učinkov) pri odmerkih, dvakrat večjih kot največji priporočeni odmerki za človeka. Pri opicah so bili pri večjih odmerkih glavni opaženi neželeni učinki kri v blatu, zmanjšano pridobivanje telesne mase in pri največjih odmerkih erozivne lezije v prebavilih. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, kjer je bila izpostavljenost zdravilu 14- do 18-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

Študij karcinogenega potenciala na živalih ni bilo.

Kot je bilo ugotovljeno za celotno farmakološko skupino NSAID, lahko trometamolijev deksketoprofenat na živalskih modelih vpliva na preživetje zarodka/ploda, in sicer posredno, prek toksičnih učinkov v prebavilih pri breji samici, in neposredno, z vplivom na razvoj ploda.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
koruzni škrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
makrogol 6000  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varen/starejšim prijazen pretisni omot (PVC/PVDC/PVC bel film//papir/Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1 in 50 x 1 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02430/004-007

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 7. 2. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 1. 2023