

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Dexfenia 50 mg/2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula z 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg deksketoprofena (v obliki trometamolijevega deksketoprofenata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 3,9 mg natrija.

2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 200 mg 96-odstotnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez delcev (pH: 7,0–8,0, osmolarnost: 270–328 mOsmol/l).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje akutnih zmernih do hudih bolečin, kadar peroralna uporaba ni primerna, npr. pri pooperacijskih bolečinah, ledvičnih kolikah ali bolečinah v križu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 50 mg na 8 do 12 ur. Če je potrebno, ga je mogoče v presledku 6 ur ponoviti. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 150 mg.

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjena za kratkotrajno uporabo; zdravljenje mora biti omejeno na akutno simptomatsko obdobje (ne več kot dva dneva). Ko je mogoče, je treba preiti na peroralno analgetično zdravljenje.

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

V primeru zmernih do hudih pooperacijskih bolečin in če je indicirano, je mogoče raztopino za injiciranje/infundiranje Dexfenia uporabiti v kombinaciji z opioidnimi analgetiki v enakih odmerkih, kot so priporočeni za odrasle (glejte poglavje 5.1).

Starejši

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših bolnikih odmerka praviloma ni treba prilagoditi. A zaradi fiziološkega upadanja delovanja ledvic pri starejših bolnikih je v primeru blage okvare delovanja ledvic priporočljiv nižji odmerek: celotni dnevni odmerek 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (seštevek od 5 do 9 po Child-Pughu) je treba odmerjanje zmanjšati tako, da je celotni dnevni odmerek 50 mg, delovanje jeter pa je treba natančno nadzirati (glejte poglavje 4.4). Zdravila Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (seštevek od 10 do 15 po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) je treba odmerjanje zmanjšati tako, da je celotni dnevni odmerek 50 mg (glejte poglavje 4.4). Raztopine za injiciranje/infundiranje Dexfenia ne smete uporabiti 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

Raztopina za injiciranje/infundiranje Dexfenia se lahko daje intramuskularno ali intravensko:

- Intramuskularna uporaba: vsebino ene ampule (2 ml) Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje počasi injicirajte globoko v mišico.
- Intravenska uporaba:
 - Intravenska infuzija: razredčeno raztopino, pripravljeno tako, kot je opisano v poglavju 6.6, dajajte v počasni intravenski infuziji, ki traja od 10 do 30 minut. Raztopina mora biti vedno zaščitena pred naravno dnevno svetlobo.
 - Intravenski bolus: če je potrebno, je mogoče vsebino ene ampule (2 ml) Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje dajati v počasnem intravenskem bolusu, ne hitreje kot v 15 sekundah.

Navodila za ravnanje z zdravilom:

Če zdravilo Dexfenia dajete intramuskularno ali v intravenskem bolusu, morate raztopino injicirati takoj potem, ko jo potegnete iz obarvane ampule (glejte tudi poglavji 6.2 in 6.6).

Za dajanje v intravenski infuziji morate raztopino aseptično razredčiti in jo zaščititi pred naravno dnevno svetlobo (glejte tudi poglavji 6.3 in 6.6). Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

PI_Text042856_3	23.11.2022 - Updated: 10.02.2023	Page 2 of 16
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje ne smete uporabiti:

- pri bolnikih, preobčutljivih na učinkovino, katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo 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 (NSAID);
- 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 ≤ 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, diareje ali nezadostnega vnosa tekočine);
- med tretjim trimesečjem nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje je zaradi vsebnosti etanola kontraindicirana za nevraksialno (intratekalno ali epiduralno) uporabo.

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 (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno zdravljenje za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2. in tveganje za neželene učinke v prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Varnost prebavil

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o pojavu krvavitev, razjed ali perforacij v prebavilih, 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.

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).

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 s trometamolijevim deksketoprofenatom lahko poskrbeli za njihovo popolno ozdravitev. Bolnike s simptomi v prebavilih ali z boleznijo prebavil v anamnezi je treba nadzirati glede prebavnih motenj, zlasti krvavitev v prebavilih.

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostolom 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, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi lahko povečala tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi kot na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, ali antiagregacijska sredstva, kot je na primer acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

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.

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.

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

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 SGOT in SGPT. Če se ti parametri pomembno zvišajo, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Srčno-žilna in cerebrovaskularna varnost

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmerne srčnega popuščanja sta potrebna ustrezno spremljanje in svetovanje. V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o zadrževanju tekočine 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 trometamolijev deksketoprofenat.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, lahko zdravite s trometamolijevem deksketoprofenatom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna tudi pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilno 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. Sočasno uporabo trometamolijevega deksketoprofenata in profilaktičnih odmerkov nizkomolekularnega heparina med pooperacijskim obdobjem so ocenili v kontroliranih kliničnih preskušanjih; ugotovili niso nobenega vpliva na parametre koagulacije. Kljub temu je treba bolnike, ki prejemajo zdravila z vplivom na hemostazo, npr. varfarin ali druge kumarine ali heparine, v primeru uporabe trometamolijevega deksketoprofenata natančno nadzirati (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki so bolj nagnjeni k motnjam delovanja srčno-žilnega sistema (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 Dexfenia raztopino za injiciranje/infundiranje je treba

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, poškodb na sluznicah ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Deksketoprofen lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se to zdravilo daje za lajšanje bolečine, povezane z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

Izjemoma so lahko norice povzročitelj resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkiv. Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh infekcij, zato je priporočljivo, da se uporabi Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje v primeru noric izognemo.

Drugi podatki

Posebna previdnost je potrebna pri:

- kongestivnih motnjah 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 Dexfenia raztopino za injiciranje/infundiranje 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 acetilsalicilne kisline in/ali NSAID večje kot pri ostalih bolnikih. Uporaba teh zdravil lahko povzroči astmatičen napad ali bronhospazem, zlasti pri bolnikih, alergičnih na acetilsalicilno kislino ali NSAID (glejte poglavje 4.3).

Dexfenia raztopino za injiciranje/infundiranje morate previdno uporabljati pri bolnikih s hematopoetskimi motnjami, sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano boleznijo vezivnega tkiva.

V posameznih primerih so poročali o poslabšanju okužb mehkih tkiv v časovni povezanosti z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, zato je treba bolnikom svetovati, naj se v primeru znakov bakterijske okužbe ali njihovega poslabšanja med zdravljenjem takoj posvetujejo z zdravnikom.

Etanol

To zdravilo vsebuje 12 vol % etanola (alkohola), to je do 200 mg etanola na odmerek, kar ustreza 5 ml piva oziroma 2,08 ml vina na odmerek.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epileksijo.

Natrij

PI_Text042856_3	23.11.2022 - Updated: 10.02.2023	Page 6 of 16
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Pediatrična populacija

Varna uporaba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Naslednja medsebojna delovanja veljajo za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) na splošno:

Nepriporočljive kombinacije:

- Druga NSAID (vključno s selektivnimi zaviralci 2-ciklooksigenaze) in veliki odmerki salicilatov ($3 \geq$ g/dan): hkratna uporaba več NSAID lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.
- Antikoagulansi: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulansov, kot je na primer 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 nadziranje 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 nadziranje laboratorijskih vrednosti.
- Kortikosteroidi: večje tveganje za pojav razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Litij (opisano z več NSAID): NSAID 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 nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).
- 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 nadziranje, če je delovanje ledvic blago prizadeto, in intenzivnejše nadziranje pri starejših.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 NSAID. En do dva tedna po začetku zdravljenja z NSAID preverite celotno krvno sliko in število retikulocitov.
- Sulfonilsečnine: NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin, ker jih izpodrinejo z vezavnih mest na beljakovinah v plazmi.

Kombinacije, na katere je treba paziti:

- Zaviralci beta: zdravljenje z NSAID lahko zavre sintezo prostaglandinov in tako zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev beta.
- Ciklosporin in takrolimus: NSAID lahko z učinki na ledvice, posredovanimi prek prostaglandinov, povečajo nefrotoksičnost. Med kombiniranim zdravljenjem je treba preverjati delovanje ledvic.
- Trombolitiki: večje tveganje za pojav krvavitev.
- Zdravila z zaviralnim učinkom na krvne ploščice 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: NSAID lahko zvišajo koncentracijo glikozidov v plazmi.
- Mifepriston: obstaja teoretično tveganje, da bi zaviralci prostaglandinske sinteze lahko spremenili učinkovitost mifepristona. Maloštevilni podatki kažejo, da jemanje NSAID, na dan prejemanja prostaglandina, ne vpliva neugodno na učinkem mifepristona ali prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenja maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- Kinolonski antibiotiki: Podatki pri živalih kažejo, da lahko veliki odmerki kinolonov v kombinaciji z NSAID povečajo tveganje za pojav konvulzij.
- Tenofovir: sočasno jemanje z NSAID lahko poveča koncentracijo sečnine in kreatinina v plazmi, delovanje ledvic je potrebno spremljati, da lahko nadzorujemo morebiten sinergističen učinek na njihovo delovanje.
- Deferasiroks: sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost. V primeru uporabe defasiroksa v kombinaciji s temi spojinami je potrebno tesno klinično spremljanje.
- Pemtreksed: sočasno jemanje z NSAID lahko zmanjša izločanje pemtrekseda, zato je potrebna previdnost pri jemanju visokih odmerkov NSAID. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 45 - 79 ml/min), se je potrebno sočasnemu dajanju pemtrekseda in NSAID izogniti 2 dni pred dajanjem pemtrekseda ter še 2 dni po dajanju pemtrekseda.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje je kontraindicirana 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 zbuja 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 pogostost 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 pogostosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendarle pa v raziskavah s trometamolijevim deksketoprofenatom pri živalih niso ugotovili škodljivih 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 trometamolijev deksketoprofenat ne sme dajati, razen če to ni nedvomno potrebno. Če trometamolijev deksketoprofenat uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če se ga 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

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko trometamolijev deksketoprofenat poslabša 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 s trometamolijevim deksketoprofenatom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje lahko povzroči omotico, motnje vida ali dremavost. V teh primerih je zmožnost odzivanja in aktivne udeležbe v prometu ter upravljanja strojev poslabšana.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s trometamolijevim deksketoprofenatom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V tabeli so navedeni neželeni učinki, za katere je bilo v kliničnih preskušanjih opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani s trometamolijevim deksketoprofenatom, ter neželeni učinki, opisani v obdobju po trženju raztopine trometamolijevega deksketoprofenata za injiciranje/infundiranje. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti.

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija		nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema			laringealen edem	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom
Presnovne in prehranske motnje			hiperglikemija, hipoglikemija, hipertrigliceridemija, anoreksija	
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, zaspanost	parestezije, sinkopa	
Očesne bolezni		zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus	
Srčne bolezni			ekstrasistole, tahikardija	

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Žilne bolezni		hipotenzija, zardevanje	hipertenzija, povrhnji tromboflebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bradipneja	bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	bolečine v trebuhu, dispepsija, driska, zaprtje, hematemeza, suhost ust	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		dermatitis, srbenje, izpuščaji, močnejše znojenje	urtikarija, akne	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) angioedem, edem obraza, fotosenzitivnostna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			togost mišic, togost sklepov, krči v mišicah, bolečine v hrbtu	
Bolezni sečil			akutna ledvična okvara, poliurija, ledvične bolečine, ketonurija, proteinurija	nefritis ali nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk			menstruacijske motnje, prostatične motnje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečina na mestu injiciranja, reakcija mestu injiciranja, vključno z vnetjem, podplutbami ali krvavitvami	pireksija, utrujenost, bolečine, občutek hladu	mrzlica, periferni edemi	
Preiskave			nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter	

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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).

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 NSAID 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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomatika po prevelikem odmerjanju ni znana. Podobna zdravila so povzročila prebavne (bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu) in nevrološke (zaspanost, vrtoglavica, dezorientiranost, glavobol) težave.

Zdravljenje

V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja ali aplikacije je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upoštevajoč bolnikovo klinično stanje.

Trometamolijev deksketoprofenat se odstranjuje z dializo.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

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.

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 PGG₂ in PGH₂, ki tvorita prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂ α in PGD₂ ter tudi prostaciklin PGI₂ in tromboksane (TxA₂ in TxB₂). 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 trometamolijevega deksketoprofenata.

Analgetično učinkovitost intramuskularnega in intravenskega trometamolijevega deksketoprofenata pri obvladovanju zmernih do hudih bolečin so raziskali v več modelih kirurške bolečine (ortopedske in ginekološke/abdominalne operacije), skeletno-mišične bolečine (model akutne bolečine v križu) in ledvičnih kolik.

V opravljenih študijah se je analgetični učinek pojavil hitro in največji analgetični učinek je bil dosežen v prvih 45 minutah. Po uporabi 50 mg deksketoprofena analgetični učinek po navadi traja 8 ur.

Klinične študije pri pooperacijskem obvladovanju bolečin so pokazale, da raztopina trometamolijevega deksketoprofenata za injiciranje/infundiranje, uporabljena v kombinaciji z opioidi, pomembno zmanjša porabo opioidov. V študijah pooperacijskih bolečin, v katerih so bolniki dobivali morfin po pripomočku, ki ga je uravnaval bolnik, so bolniki, ki so dobivali deksketoprofen, potrebovali bistveno manj morfina (od 30 do 45 % manj) kot bolniki v skupini s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po intramuskularni uporabi trometamolijevega deksketoprofenata pri človeku doseže zdravilo največjo koncentracijo v 20 minutah (razpon: od 10 do 45 minut). Pri posamičnih odmerkih od 25 do 50 mg je površina pod krivuljo sorazmerna odmerku po intramuskularem in intravenskem dajanju.

Porazdelitev

Tako kot pri drugih zdravilih z močno vezavo na beljakovine v plazmi (99 %) je povprečni porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg. Razpolovni čas porazdelitve je bil približno 0,35 ure, razpolovni čas izločanja pa od 1 do 2,7 ure.

V farmakokinetičnih študijah z več odmerki so ugotovili, da se C_{max} in AUC po zadnji intramuskularni ali intravenski uporabi nista razlikovali od tistih po posamičnem odmerku, kar kaže, da se zdravilo ne kopiči.

Biotransformacija in izločanje

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

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

Starejši

Pri zdravih starejših osebah (starih 65 let in več) je bila izpostavljenost po posamičnih in ponavljajočih se peroralnih odmerkih bistveno večja (do 55 %) kot pri mlajših prostovoljcih. Najvišja koncentracija in čas do najvišje koncentracije se med enimi in drugimi nista statistično značilno razlikovala. Povprečni razpolovni čas izločanja se je po posamičnih in ponavljajočih se odmerkih podaljšal (do 48 %), navidezni celotni očistek pa se je zmanjšal.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in imunofarmakologije niso pokazali posebnih tveganj za človeka. Študije kronične toksičnosti, opravljene 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 gastrointestinalne lezije. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, kjer je bila izpostavljenost zdravilu 14-18 krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

Študij karcinogenega potenciala na živalih ni bilo.

Kot je znano za celotno farmakološko skupino NSAID, lahko tudi trometamolijev deksketoprofenat v živalskih modelih vpliva na embrio-fetalno preživetje, in sicer posredno, prek toksičnih učinkov v prebavilih pri breji samici, in neposredno, z vplivom na razvijajoči se plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid

PI_Text042856_3	23.11.2022 - Updated: 10.02.2023	Page 14 of 16
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

etanol, 96-odstotni
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje se ne sme mešati v majhnem volumnu (npr. v injekcijski brizgi) z raztopinami dopamina, prometazina, pentazocina, petidina ali hidroksizina, ker bi to povzročilo precipitacijo raztopine.

Razredčenih raztopin za infundiranje, pripravljenih, kot je navedeno v poglavju 6.6, ne smete mešati s prometazinom ali pentazocinom.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju v skladu z navodili v poglavju 6.6 je razredčena raztopina dokazano kemično stabilna 24 ur pri temperaturi 25 °C, pod pogojem, da je ustrezno zaščitena pred naravno dnevno svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način redčenja prepreči mikrobiološko kontaminacijo. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ampule (rjavo steklo, tip I z belo točko in modrim obročem): 1, 5 ali 10 ampul po 2 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje je ob mešanju v majhnih volumnih (npr. v injekcijski brizgi) združljiva z raztopinami heparina, lidokaina, morfina in teofilina za injiciranje.

Za dajanje v intravenski infuziji je treba vsebino ene ampule (2 ml) Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje razredčiti v 30 do 100 ml fiziološke raztopine, raztopine glukoze ali raztopine Ringerjevega laktata. Raztopino je treba razredčiti aseptično in jo zaščititi pred naravno dnevno svetlobo (glejte tudi točko 6.3). Razredčena raztopina je bistra.

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje, razredčena v 100 ml fiziološke raztopine ali raztopine glukoze, je združljiva z naslednjimi zdravili: dopaminom, heparinom, hidroksizinom, lidokainom, morfinom, petidinom in teofilinom.

1.3.1	Dexketoprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med shranjevanjem razredčene Dexfenia raztopine za injiciranje/infundiranje v plastičnih vrečkah ali aplikacijskih pripomočkih iz etilvinilacetata (EVA), celuloznega propionata (CP), polietilena majhne gostote (LDPE) in polivinilklorida (PVC) niso ugotovili adsorpcije učinkovine.

Dexfenia raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjena le za enkratno uporabo, vso neporabljeno raztopino je treba zavreči. Pred uporabo je treba pogledati, ali je raztopina bistra in brezbarvna. Če so v raztopini vidni delci, jo je treba zavreči.

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

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/18/02430/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 2. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 2. 2024