

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (2 ml) obsahuje 50 mg dexketoprofenu (ve formě dexketoprofen-trometamolu). 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 25 mg dexketoprofenu (ve formě dexketoprofen-trometamolu)

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna ampule (2ml) obsahuje 200 mg ethanolu (96%).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Popis přípravku: čirý a bezbarvý roztok.

pH (7,0–8,0)

osmolarita (270–328 mOsmol/l)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Symptomatická léčba akutní bolesti střední až silné intenzity, jestliže perorální podání léčiv není vhodné, např. při pooperační bolesti, ledvinové kolice nebo bolesti v kříži.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí:

Doporučená dávka je 50 mg každých 8–12 hodin. V případě potřeby může být podání opakováno po šesti hodinách. Celková denní dávka nesmí překročit 150 mg.

Přípravek Dexoket je určen ke krátkodobé léčbě a smí být užíván pouze po dobu přítomnosti akutních bolestivých symptomů (ne déle než dva dny). Poté musí být pacienti, pokud je to možné, převedeni na perorálně podávaná analgetika.

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k léčbě příznaků (viz bod 4.4).

Při středně silné až silné pooperační bolesti může být přípravek Dexoket používán v kombinaci s opioidními analgetiky, je-li to indikováno, a to ve stejných doporučených dávkách pro dospělé (viz bod 5.1).

Starší pacienti

U starších pacientů není obvykle nutná úprava dávkování. Z důvodu fyziologického poklesu renální funkce se však u starších pacientů doporučuje v případě mírného zhoršení funkcí ledvin nižší dávka: 50

mg jako celková denní dávka (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5–9) musí být celková denní dávka snížena na 50 mg a funkce jater pečlivě sledovány (viz bod 4.4). Přípravek Dexoket nesmí být podáván pacientům se závažnou dysfunkcí jater (Child-Pugh skóre 10–15) (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–89 ml/min) musí být celková denní dávka snížena na 50 mg (viz bod 4.4). Přípravek Dexoket nesmí být podáván pacientům se středně závažnou až závažnou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Přípravek Dexoket nebyl u dětí a dospívajících studován. Proto nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících a tento přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím.

Způsob podání

Přípravek Dexoket může být podán jak intramuskulárně, tak intravenózně:

- Intramuskulární použití: obsah jedné ampule (2 ml) přípravku Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok podává pomalou injekcí hluboko do svalu.
- Intravenózní podání:
 - Intravenózní infúze: zředěný roztok připravený podle pokynů v bodu 6.6 se podává pomalou nitrožilní infúzí po dobu 10 až 30 minut. Roztok musí být vždy chráněn před přirozeným denním světlem.
 - Jednorázové intravenózní podání: je-li to nutné, může být obsah jedné ampule (2 ml) přípravku Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok podán jednorázově, nitrožilně. V takovém případě se přípravek aplikuje pomalu po dobu ne kratší než 15 sekund.

Instrukce pro nakládání s přípravkem:

Je-li přípravek Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok podáván intramuskulárně nebo jako jednorázové intravenózní podání, roztok musí být aplikován ihned, jakmile je natažen ze zabarvené ampule (viz také bod 6.2 a 6.6).

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

4.3. Kontraindikace

Přípravek Dexoket nesmí být podáván v následujících případech:

- ◆ Pacientům s hypersenzitivitou na léčivou látku, jiná nesteroidní antiflogistika (NSA) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- ◆ Pacientům, u kterých látky s podobným účinkem (např. kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSA) vyvolávají astmatický záchvat, bronchospasmus, akutní rýmu, tvorbu nosních polypů, kopřivku nebo angioneurotický edém.
- ◆ Známá fotoalergická nebo fototoxická reakce při léčbě ketoprofenem nebo fibráty
- ◆ Pacientům s gastrointestinálním krvácením nebo perforací ve vztahu k předchozí léčbě NSA v anamnéze.
- ◆ Pacientům s aktivním peptickým vředem/gastrointestinálním krvácením nebo gastrointestinálním krvácením, vředem nebo perforací v anamnéze
- ◆ Pacientům s chronickou dyspepsií.

- ◆ Pacientům s jiným aktivním krvácením nebo poruchou krvácivosti.
- ◆ Pacientům s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou.
- ◆ Pacientům se závažným srdečním selháním.
- ◆ Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min).
- ◆ Pacientům se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 10–15).
- ◆ Pacientům s hemoragickou diatézou nebo jinou poruchou srážlivosti krve
- ◆ Pacientům silně dehydrovaným (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin)
- ◆ Během třetího trimestru těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6)

Přípravek Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok je kontraindikován pro neuroaxiální (intratekální nebo epidurální) podání, protože obsahuje ethanol.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s alergiemi v anamnéze podávejte s opatrností.

Přípravek Dexoket by neměl být podáván společně s jinými NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2.

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k léčbě příznaků (viz bod 4.2 a níže uvedená upozornění týkající se gastrointestinálního traktu a kardiovaskulárního systému).

Gastrointestinální bezpečnost

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSA kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Pokud se u pacienta užívajícího Dexoket objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSA, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů.

Starší pacienti: U starších pacientů je zvýšená četnost nežádoucích reakcí na NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

Stejně jako u ostatních NSA, i před zahájením léčby dexketoprofen-trometamolem je nutné pátrat v anamnéze pacienta po výskytu ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu a zajistit, aby před zahájením léčby byla tato onemocnění úplně vyléčena. Pacienti s gastrointestinálními příznaky nebo gastrointestinálním onemocněním v anamnéze musí být sledováni pro zažívací obtíže, především kvůli krvácení do zažívacího traktu.

NSA musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními onemocněními v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav by se mohl zhoršit (viz bod 4.8).

U těchto pacientů a také u pacientů léčených současně nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5) je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitorů protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí hlásit všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Opatrnost je doporučena pacientům užívajícím současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5)).

Renální bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce ledvin by se mělo postupovat opatrně. U těchto pacientů může užívání NSA způsobit zhoršení funkce ledvin, retenci tekutin a otoky. Opatrnost je vyžadována také u pacientů

užívajících diuretika nebo u pacientů, u kterých by se mohla rozvinout hypovolemie, protože pak existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Při léčbě by měl být zajištěn dostatečný příjem tekutin, aby se zabránilo dehydrataci a s tím možná spojené zvýšené renální toxicitě.

Stejně jako při léčbě jinými NSA může dojít ke zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v plazmě. Léčba může být spojena, stejně jako u jiných inhibitorů syntézy prostaglandinů, s výskytem nežádoucích účinků na renální systém, což může mít za následek glomerulonefritidu, intersticiální nefritidu, nekrózu renálních papil, nefrotický syndrom a akutní selhání ledvin.

Starší lidé jsou ohroženi poruchou funkce ledvin s vyšší pravděpodobností (viz bod 4.2).

Jaterní bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce jater by se mělo postupovat opatrně. Stejně jako u jiných NSA může dojít k přechodnému mírnému zvýšení některých jaterních parametrů, a také k významnému zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). V případě závažného zvýšení musí být léčba přerušena.

Starší pacienti jsou ohroženi poruchou funkce jater s vyšší pravděpodobností (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární bezpečnost

Pacienty s hypertenzí a/nebo mírným až středně závažným srdečním selháním v anamnéze je třeba vhodně sledovat a poučít. Zvláštní opatrnost má být u pacientů s onemocněním srdce v anamnéze, zejména těch, u kterých již dříve byly zaznamenány epizody srdečního selhání, z důvodu zvýšeného rizika rozvoje srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny retence tekutin a otoky.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). K dispozici není dostatek údajů pro vyloučení tohoto rizika u dexketoprofenu.

Proto by pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, měštnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním měli být léčeni dexketoprofenem po pečlivém uvážení. Obdobné úvahy by měly předcházet zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Všechna neselektivní NSA mohou inhibovat agregaci krevních destiček a prodlužovat krvácivost skrze inhibici syntézy prostaglandinů. Souběžné užívání dexketoprofenu a profylaktických dávek nízkomolekulárních heparinů po operaci bylo hodnoceno v kontrolovaných klinických studiích a nebyl pozorován žádný vliv na parametry koagulace. Nicméně pacienti, kteří užívají léky ovlivňující hemostázu, např. warfarin nebo jiné kumariny nebo hepariny, by měli být pečlivě sledováni, pokud jim je podáván dexketoprofen (viz bod 4.5).

Starší pacienti trpí poruchami kardiovaskulárního systému pravděpodobněji (viz bod 4.2).

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k užívání NSA hlášeny závažné kožní reakce (některé z nich byly fatální), včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Zdá se, že těmito reakcemi jsou pacienti nejvíce ohroženi na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Dexoket musí být při prvních známkách výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity vysazen.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Dexketoprofen 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 varicely. Když se léčivý přípravek podává ke zmírnění 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. Varicela může být výjimečně původcem komplikací závažných kožních infekcí a infekcí měkkých tkání. Přispění NSA ke zhoršení těchto infekcí nelze zatím vyloučit. Proto se při onemocnění varicelou doporučuje vyhnout se užívání přípravku Dexoket.

Další informace

Zvláštní opatrnost se vyžaduje u pacientů s:

- vrozenou poruchou metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrií)
- dehydratací
- ihned po rozsáhlém chirurgickém výkonu.

Pokud lékař považuje dlouhodobou léčbu dexketoprofen-trometamolem za nezbytnou, pak by měly být pravidelně kontrolovány funkce jater a ledvin a krevní obraz.

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) byly pozorovány velmi vzácně. Léčba musí být ukončena při prvních známkách závažných hypersenzitivních reakcí po užití přípravku Dexoket. V závislosti na symptomech musí lékař specialista zahájit potřebné léčebné postupy.

Pacienti s astmatem kombinovaným s chronickou rhinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosními polypy jsou více ohroženi alergií na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo NSA než zbytek populace. Podávání tohoto přípravku může vyvolat astmatické záchvaty nebo bronchospasmus, zejména u jedinců alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo NSA (viz bod 4.3).

Přípravek Dexoket musí být podáván velmi opatrně pacientům, kteří mají poruchy krvetvorby, systémový lupus erythematodes nebo smíšené onemocnění pojivových tkání.

V ojedinělých případech bylo popsáno zhoršení infekcí měkkých tkání v časové souvislosti s užíváním NSA. Proto je třeba poučit pacienta, aby ihned kontaktoval lékaře, jestliže se v průběhu terapie u něj vyskytnou příznaky bakteriální infekce nebo její zhoršení.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 200 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 2 ml ampuli, což odpovídá 3 mg/kg/dávku (10 % obj.). Množství v jedné ampuli (2 ml) tohoto léčivého přípravku odpovídá 5 ml piva nebo 2 ml vína.

Toto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádný pozorovatelný účinek.

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

Pediatrická populace

Bezpečnost užívání u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce se týkají obecně léčby NSA:

Nevhodné kombinace

- ◆ Jiná NSA, (včetně selektivních inhibitorů COX-2) a vysoké dávky salicylátů (≥ 3 g/den): užívání několika NSA dohromady může zvyšovat synergicky riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení.
- ◆ Antikoagulancia: NSA mohou zvyšovat účinek antikoagulancií, např. warfarinu (viz bod 4.4), z důvodu vysoké vazby dexketoprofenu na plasmatické bílkoviny a inhibice funkcí krevních destiček a poškození gastroduodenální sliznice. Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, je třeba pečlivě sledovat

klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.

- ◆ Hepariny: zvýšené riziko krvácení (jako důsledek inhibice funkcí krevních destiček a poškození gastroduodenální sliznice). Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- ◆ Kortikoidy: zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).
- ◆ Lithium (popisáno u několika NSA): NSA zvyšují hladinu lithia v krvi, která tak může dosáhnout až toxických hodnot (snížené vylučování lithia ledvinami). Proto je nutné tento parametr sledovat při zahajování, úpravě i ukončování léčby dexketoprofenem.
- ◆ Metotrexát ve vysokých dávkách 15 mg/týden nebo více: zvýšení hematologické toxicity metotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance NSA.
- ◆ Hydantoiny a sulfonamidy: toxické účinky těchto látek mohou být zvýšeny.

Kombinace vyžadující opatrnost

- ◆ Diuretika, ACE inhibitory, aminoglykosidová antibiotika a antagonisté angiotensinu II: Dexketoprofen může snižovat účinek diuretik a jiných antihypertenziv. U některých pacientů s oslabenými funkcemi ledvin (např. dehydratovaných pacientů nebo starších lidí s oslabenými funkcemi ledvin) by současné podávání látek, které inhibují cyklooxygenázu a ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo aminoglykosidových antibiotik, mohlo vyústit v další zhoršení funkcí ledvin, obvykle reverzibilní. V případě kombinované preskripce diuretik a dexketoprofenu je nezbytné ujistit se, že pacient je dostatečně hydratován a při zahájení léčby je nutné funkce ledvin sledovat (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).
- ◆ Metotrexát v dávkách nižších než 15 mg/týden: zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance způsobená NSA. Při této kombinaci je nutné v prvních týdnech léčby týdně sledovat krevní obraz. Zvýšený dohled je nutný nejen u pacientů s mírně poškozenou funkcí ledvin, ale i u starších lidí.
- ◆ Pentoxifylin: zvýšené riziko krvácení, a proto je nutné častější sledování klinického stavu a krvácivosti.
- ◆ Zidovudin: riziko zvýšení toxicity pro červené krvinky skrze působení na retikulocyty, závažná anémie vyskytující se týden po zahájení terapie NSA. Kontrola kompletního krevního obrazu a počtu retikulocytů je nutná během prvního až druhého týdne po zahájení léčby NSA.
- ◆ Deriváty sulfonfylmočoviny: NSA mohou zvyšovat hypoglykemický účinek derivátů sulfonfylmočoviny, a to vytěsňováním z vazebných míst na plasmatických proteinech.

Kombinace, které je nutné brát v úvahu

- ◆ Beta-blokátory: léčba NSA může snižovat jejich antihypertenzní působení v důsledku inhibice syntézy prostaglandinů
- ◆ Cyklosporin a takrolimus: NSA mohou zvyšovat nefrotoxicitu skrze účinky zprostředkované prostaglandiny v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutné sledovat funkce ledvin.
- ◆ Trombolytika: zvýšené riziko krvácení
- ◆ Antiagregační látky a SSRI: zvyšují riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4)
- ◆ Probenecid: koncentrace dexketoprofenu v plasmě může být zvýšena; tato interakce může být způsobena inhibicí renální tubulární sekrece a konjugací s kyselinou glukuronovou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
- ◆ Kardioglykosidy: NSA mohou zvyšovat koncentrace kardioglykosidů v plasmě
- ◆ Mifepriston: Existuje teoretické riziko ovlivnění účinnosti mifepristonu inhibitory syntézy prostaglandinů. Omezené důkazy naznačují, že současné podání NSA v den podání prostaglandinu nemá nepříznivý vliv na účinky mifepristonu nebo prostaglandinu na zranění děložního hrdla nebo kontraktilitu dělohy a nesnižuje klinickou účinnost ukončení těhotenství.
- ◆ Chinolonová chemoterapeutika: z údajů získaných u zvířat vyplývá, že vysoké dávky chinolonů v kombinaci s NSA by mohly zvyšovat riziko vzniku křečí.
- ◆ Tenofovir: současné užívání s NSA může zvýšit hladiny močovinného dusíku a kreatininu. Funkce ledvin má být sledována, za účelem kontroly potenciálního synergického vlivu na funkci ledvin

- ◆ Deferasirox: současné užívání s NSA může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity. Při kombinaci deferasiroxu s těmito látkami je třeba důkladné klinické sledování.
- ◆ Pemetrexed: současné užívání s NSA může snížit eliminaci pemetrexedu, proto je třeba opatrnost při užívání vyšších dávek NSA. Pacienti s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45–79 ml/min) se mají vyvarovat současného podání pemetrexedu s NSA 2 dny před a 2 dny po podání pemetrexedu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Dexoket je kontraindikován v průběhu třetího trimestru těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo na fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku 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 se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů způsobuje zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a fetální/embryonální letalitu. Navíc byla po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické fáze hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních. Nicméně studie na zvířatech s dexketoprofenem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3.).

Od 20. týdne těhotenství může užívání dexketoprofenu 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 ve 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 podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud dexketoprofen používá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má používat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání dexketoprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání dexketoprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Kojení

Není známo, zda je dexketoprofen vylučován do mateřského mléka. Dexoket je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Stejně jakou jiných NSA může užívání přípravku Dexoket narušit plodnost žen a nedoporučuje se proto ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost, by mělo být zváženo vysazení dexketoprofenu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

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

TŘÍDA ORGÁNOVÉHO SYSTÉMU	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné / (<1/10000)
Poruchy krve a lymfatického systému	---	Anémie	---	Neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	---	---	Laryngeální edém	Anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku
Poruchy metabolismu a výživy	---	---	Hyperglykémie, hypoglykémie, hypertriglyceridémie, a norexie	---
Psychiatrické poruchy	---	Insomnie	---	---
Poruchy nervového systému	---	Bolesti hlavy, závratě, somnolence	Parestezie, synkopa	---
Oční poruchy	---	Rozmazané vidění	---	---
Poruchy ucha a labyrintu	---	---	Tinnitus	---
Srdeční poruchy	---	---	Extrasystoly, tachykardie	---
Cévní poruchy	---	Hypotenze, zrudnutí	Hypertenze, povrchová tromboflebitida	---
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	---	---	Bradypnoe	Bronchospasmus, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost, zvracení	Bolesti břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, hematemeze, suchá ústa	Peptický vřed, krvácení z peptického vředu nebo perforace peptického vředu (viz bod 4.4)	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	---	---	Hepatocelulární poškození	---
Poruchy kůže a podkoží	---	Dermatitida, svědění, vyrážka, zvýšené pocení	Kopřivka, akné	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), angioedém, otok obličeje, fotosenzitivní reakce
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	---	---	Ztuhlost svalů, ztuhlost kloubů, svalové křeče, bolest zad	---
Poruchy ledvin a močových cest	---	---	Akutní selhání ledvin, polyurie, ledvinová bolest, ketonurie, proteinurie	Nefritida nebo nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	---	---	Poruchy menstruace, poruchy prostaty	---
Celkové a jinde nezařazené poruchy a	Bolest v místě injekce, reakce	Pyrexie, únava, bolest, pocit chladu	Třesavka, periferní edém	---

lokální reakce po podání	v místě injekce včetně zánětu, zhmoždění nebo krvácení			
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	—	—	Abnormální jaterní funkční testy	—

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky se týkají gastrointestinálního traktu. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny také nevolnost, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolesti břicha, melena, hemateméza, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida. V souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny také otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Stejně jako u jiných NSA by se mohly objevit také následující nežádoucí účinky: aseptická meningitida, která by se mohla vyskytnout převážně u pacientů se systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojivové tkáně; a hematologické reakce (purpura, aplastická a hemolytická anémie, vzácně agranulocytóza a hypoplazie dřeně).

Bulózní reakce zahrnují Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (velmi vzácné).

Na základě klinických studií a epidemiologických dat lze předpokládat, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo mozková příhoda) (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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9. Předávkování

Symptomatologie předávkování není známa. Obdobné léčivé přípravky vyvolávají zažívací (zvracení, anorexie, bolest břicha) a neurologické (sommelence, vertigo, dezorientace, bolest hlavy) potíže.

V případě náhodného nebo nadměrného požití nebo podání přípravku zahajte okamžitě symptomatickou léčbu podle klinického stavu 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 tromethaminová sůl S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionové kyseliny s analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. Tato látka patří do skupiny léků (M01AE) nesteroidních antirevmatik (NSA).

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSA) je inhibice cyklooxygenázy (COX), která má za následek snížení syntézy prostaglandinů. Konkrétně se jedná o inhibici transformace arachidonové kyseliny na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, které produkují prostaglandiny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a také prostacyklin PGI₂ a tromboxany (TxA₂ a TxB₂). Inhibice syntézy prostaglandinů může ovlivnit další mediátory zánětu, např. kininy, které působí nepřímo,

příčemž toto působení by mohlo doplňovat přímý účinek

Farmakodynamické účinky

Ve studiích provedených u zvířat i u lidí bylo prokázáno, že dexketoprofen je inhibitorem COX-1 i COX-2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie provedené na několika modelech bolestivých stavů prokázaly účinné analgetické působení dexketoprofenu.

Analgetická účinnost dexketoprofenu při intramuskulárním a intravenózním podání v léčbě středně silné až silné bolesti byla zkoumána na několika modelech pooperační bolesti (ortopedické a gynekologické operace/operace břicha) a také muskuloskeletální bolesti (akutní bolesti v kříži) a při renální kolice.

V provedených studiích byl nástup analgetického účinku rychlý, maximálního analgetického účinku bylo dosaženo do 45 minut od podání. Analgetický účinek po podání 50 mg dexketoprofenu obvykle přetrvává po dobu 8 hodin.

Klinické studie v léčbě pooperační bolesti prokázaly, že přípravek Dexoket při kombinaci s opioidními analgetiky významně snižuje spotřebu opiátů. Ve studiích léčby pooperační bolesti, kdy si pacienti sami regulovali užívání morfinu, bylo zjištěno, že pacienti léčení dexketoprofenem spotřebovali významně méně morfinu (o 30–45 % méně) než pacienti ze skupiny užívající místo dexketoprofenu placebo.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání dexketoprofen-trometamolu lidem dosáhla koncentrace maxima za 20 minut (rozmezí od 10 do 45 min). Pro jednotlivé dávky 25 až 50 mg bylo prokázáno, že po intramuskulárním i intravenózním podání je plocha pod křivkou úměrná dávce.

Distribuce

Obdobně jako u jiných léků s vysokou vazebnou schopností na plasmatické bílkoviny (99 %), je průměrná hodnota distribučního objemu nižší než 0,25 l/kg. Distribuční poločas je přibližně 0,35 hodiny, eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 1–2,7 hodiny.

Při studiu farmakokinetiky po opakovaném podání bylo zjištěno, že c_{max} a AUC získané po posledním intramuskulárním nebo intravenózním podání se neliší od těch, které byly získané po jednorázovém podání, což svědčí o tom, že nedochází k akumulaci léčiva.

Biotransformace a eliminace

Po podání dexketoprofen-trometamolu byl v moči nalezen pouze S-(+) enantiomer, což dokládá, že u lidí nedochází ke konverzi na R-(-) enantiomer. Eliminace dexketoprofenu probíhá hlavně konjugací na glukuronidy a následnou renální exkrecí.

Starší pacienti

U zdravých, staších subjektů (65 let a více) byla expozice po jednotlivé a opakované dávce podané perorálně významně vyšší než u mladých dobrovolníků (až o 55 %), zatímco statisticky významný rozdíl v maximálních koncentracích a času pro dosažení maximální koncentrace nebyl zaznamenán. Průměrný eliminační poločas byl prodloužen po jednorázovém a opakovaném podání (až o 48 %) a celková clearance byla snížena.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a imunofarmakologie neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích chronické toxicity na myších a opicích byla stanovena hodnota NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) při dávkách dvakrát vyšších než je maximální doporučená dávka pro člověka. Hlavním pozorovaným nežádoucím účinkem u opic při vyšších dávkách byly krev ve stolici, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a při nejvyšší dávce erozivní gastrointestinální léze. Tyto účinky se objevily při dávkách stanovujících 14-18krát vyšší expozici léku než při maximální doporučené dávce u člověka.

Neexistují studie o karcinogenním potenciálu u zvířat.

Dexketoprofen, stejně jako ostatní léky z farmakologické skupiny NSA, může vyvolat změny přežívání embrya a plodu u zvířecích modelů, jak nepřímo prostřednictvím gastrointestinální toxicity u březích samic, tak i přímo ovlivněním vývoje plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Ethanol 96% (v/v)
chlorid sodný
hydroxid sodný (pro úpravu pH)
voda na injekci.

6.2. Inkompatibility

Přípravek Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok nesmí být smíchán v malém objemu (např. injekční stříkačce) s roztoky dopaminu, promethazinu, pentazocinu, pethidinu nebo hydroxyzinu, protože by mohlo dojít k vysrážení roztoku.

Zředěné infuzní roztoky připravené podle pokynů v bodu 6.6 nesmí být míchány s promethazinem nebo pentazocinem.

Tento léčivý přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky

Po naředění podle pokynů uvedených v bodu 6.6 je zředěný roztok chemicky stabilní po dobu 24 hodin, pokud je uchováván při teplotě 25°C a dostatečně chráněn před přirozeným denním světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek ihned použit. Pokud není ihned aplikován, za dobu uchovávání a podmínky před použitím je zodpovědný uživatel, přičemž doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud naředění nebylo provedeno v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampule v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněné zabarvené ampule (Typ I) obsahující 2 ml injekčního roztoku/koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku

Velikost balení: 1, 5, 6, 10, 20, 50 nebo 100 ampulí

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je prokázáno, že přípravek Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok je kompatibilní, když je smíchán v malých objemech (např. injekční stříkačce) s injekčními roztoky heparinu, lidokainu, morfinu a theofylinu.

Pro podání nitrožilní infúzí se obsah jedné ampule (2 ml) přípravku Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok zředí 30 až 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného, glukózy nebo infuzního roztoku Ringerlaktátu. Ředění roztoku má být prováděno za aseptických podmínek a za ochrany před přirozeným denním světlem (viz také bod 6.3). Zředěný roztok je čirý.

U přípravku Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok zředěného 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného nebo roztoku glukózy bylo prokázáno, že je kompatibilní s následujícími léčivými přípravky: dopamin, heparin, hydroxyzin, lidokain, morfin, pethidin a theofylin.

Při uchovávání zředěných roztoků přípravku Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok v plastových vacích nebo aplikačních zařízeních vyrobených z ethylvinylacetátu (EVA), propionátu celulózy (CP), polyetylenu s nízkou hustotou (LDPE) a polyvinylchloridu (PVC) nebyla zjištěna sorpce léčivé látky.

Přípravek Dexoket 50 mg/2 ml injekční/infuzní roztok je určen pouze k jednorázovému použití a nespotebovaný roztok musí být zlikvidován. Dříve než je přípravek podán, vizuální kontrolou se ujistěte, že je čirý a bezbarvý: přípravek nesmí být použit, jestliže jsou zpozorovány částice.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Avenue de la Gare 1
1611 Luxemburg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/185/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 6. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 10. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 3. 2023