

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexak 50

50 mg/2ml roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 2 ml ampulka zawiera: deksketoprofen 50 mg (w postaci soli deksketoprofenu z trometamolem).

Każdy 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera: deksketoprofen 25 mg (w postaci soli deksketoprofenu z trometamolem).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 100 mg etanolu (96 %) i 4,0 mg sodu chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań; droga podania: domięśniowa, dożylna lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; droga podania: dożylna

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

pH (7,0 – 8,0)

Osmolarność (270 – 328 mOsmol/l)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego gdy doustne podawanie nie jest odpowiednie np. bólu pooperacyjnego, bólu w przebiegu kolki nerkowej i bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Zalecana dawka wynosi 50 mg co 8 do 12 godzin. Jeżeli jest to konieczne, podawanie można powtarzać co 6 godzin. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 150 mg. Produkt leczniczy Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania, a leczenie należy ograniczyć do okresu występowania ostrych objawów (nie dłużej niż 2 doby). U pacjentów należy wprowadzić leczenie doustnymi lekami przeciwbólowymi, gdy tylko jest to możliwe.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

W przypadku bólu pooperacyjnego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego produkt leczniczy Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może być stosowany jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, jeżeli istnieją wskazania, w takich samych zalecanych dawkach u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież:

Nie badano stosowania produktu leczniczego Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat

do sporządzania roztworu do infuzji u dzieci i młodzieży. Dlatego też nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży, produktu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże ze względu na fizjologiczne zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku łagodnych zaburzeń czynności nerek zalecana jest mniejsza dawka produktu leczniczego: całkowita dawka dobową 50 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 5 do 9) dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć do całkowitej dawki dobowej 50 mg a czynność wątroby należy starannie monitorować (patrz punkt 4.4). Dawkę 50 mg roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child – Pugh 10 do 15) (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min) dawkę należy zmniejszyć do całkowitej dawki dobowej 50 mg (patrz punkt 4.4). Dawkę 50 mg roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\leq$ 59 ml / min) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania:

Produkt leczniczy Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może być podawany domięśniowo lub dożylnie:

- Podawanie domięśniowe: zawartość 1 ampułki (2 ml) Dexak 50 roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać w powolnym wstrzyknięciu głęboko w mięsień.
- Podawanie dożylne:
 - Infuzja dożylna: rozcieńczony roztwór, przygotowany, jak opisano w punkcie 6.6, należy podawać w postaci powolnej infuzji dożylnej, trwającej od 10 do 30 minut. Roztwór należy zawsze chronić przed światłem dziennym.
 - Bolus dożylny: w razie konieczności zawartość 1 ampułki (2 ml) Dexak 50 roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można podać w powolnym bolusie dożylnym, nie krócej niż przez 15 sekund.

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym:

Podczas podawania produktu leczniczego Dexak 50 domięśniowo lub w postaci dożylnego bolusa, roztwór należy wstrzykiwać niezwłocznie po pobraniu z barwionej ampułki (patrz także punkt 6.2 i 6.6).

W przypadku podawania w postaci wlewu dożylnego roztwór należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych i chronić przed dziennym światłem (patrz także punkt 6.3 i 6.6). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nie wolno stosować produktu leczniczego Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów, u których substancje o podobnym mechanizmie działania (np. kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ) wywołują napad astmy, skurcz oskrzeli, ostry nieżyt błony śluzowej nosa lub powodują wystąpienie polipów nosa, pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów z reakcjami fotoalergicznymi lub fototoksycznymi podczas stosowania

- ketoprofenu lub fibratów w wywiadzie;
- u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforację, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub krwawieniem lub ich podejrzeniem, jak również wywiadem krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji
- u pacjentów z przewlekłą niestrawnością;
- u pacjentów, u których występuje inne czynne krwawienie lub zaburzenia przebiegające z krwawieniami;
- u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 59 ml/min);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 10 do 15);
- u pacjentów ciężko odwodnionych (z powodu wymiotów, biegunki lub przyjmowania niedostatecznej ilości płynów);
- u pacjentów ze skazą krwotoczną i innymi zaburzeniami krzepnięcia;
- u kobiet w trzecim trymestrze ciąży i w okresie laktacji (patrz punkt 4.6).

Centralne (dokanałowe lub nadtwardówkowe) podawanie produktu leczniczego Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeciwwskazane ze względu na zawartość etanolu w produkcie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy podawać ostrożnie pacjentom z alergią w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dexak 50 z innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego.

Dla wszystkich leków z grupy NLPZ istnieją doniesienia o spowodowaniu wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji ze skutkiem śmiertelnym. Mogą one występować w dowolnym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez jak również bez wcześniejszego wywiadu dotyczącego ciężkich objawów dotyczących przewodu pokarmowego. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących Dexak 50, produkt należy odstawić.

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie w połączeniu z krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest zwiększone podczas przyjmowania dużych dawek NLPZ. Tacy pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dostępnej dawki.

Leki z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ stan pacjentów może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, przed rozpoczęciem leczenia trometamolem deksketoprofenu należy zebrać wywiad dotyczący zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka, aby upewnić się, że zostały całkowicie wyleczone. Pacjentów z objawami dotyczącymi żołądka i jelit lub zaburzeniami

żołądka i jelit w wywiadzie należy kontrolować pod względem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie pod względem krwawienia z przewodu pokarmowego.

W przypadku tych pacjentów oraz pacjentów wymagających równoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających prawdopodobieństwo ryzyka zaburzeń żołądka i jelit (patrz poniżej oraz punkt 4.5) należy rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dexak 50 z innymi lekami o ochronnym mechanizmie działania (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej).

Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego) przede wszystkim w początkowej fazie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie leki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takich jak: doustne leki antykoncepcyjne, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki antyagregacyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące nerek

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zatrzymania płynów i obrzęków. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub u pacjentów zagrożonych hipowolemią gdyż w takich przypadkach istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów aby zapobiec odwodnieniu i związanym z tym zwiększeniem nefrotoksyczności.

Tak jak wszystkie leki z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny. Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące wątroby

W przypadku pacjentów z uszkodzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność.

Tak jak inne NLPZ ten produkt leczniczy może powodować przemijające niewielkie zwiększenie niektórych wskaźników czynności wątroby, a także znaczące zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. W przypadku wystąpienia istotnego zwiększenia wartości tych wskaźników należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia gdyż odnotowano przypadki zatrzymania płynów i obrzęków związanych z leczeniem NLPZ. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, w szczególności u tych, u których wcześniej stwierdzono niewydolność serca, gdyż występuje u nich podwyższone ryzyko nasilenia objawów niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla deksketoprofenu trometamolu.

W związku z powyższym, pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni deksketoprofenem trometamolu bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Wszystkie nioselektywne leki z grupy NLPZ mogą hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania trometamolu deksketoprofenu u pacjentów otrzymujących inne leki, które wpływają na hemostazę, takie jak warfaryna i inne pochodne kumaryny lub heparyny (patrz punkt 4.5).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

Po podaniu NLPZ zgłaszano w bardzo rzadkich przypadkach występowanie ciężkich reakcji skórnych (niektóre z nich śmiertelne), włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Wydaje się, iż większe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów związane jest z początkowym okresem leczenia, w większości przypadków objawy te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Dexak 50 należy odstawić natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian błon śluzowych lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

Inne informacje

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z:

- wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiry (ostra porfiria przerywana);
- odwodnieniem;
- bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych.

Jeżeli w opinii lekarza konieczne jest długotrwałe stosowanie produktu leczniczego, wymagane jest regularne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi.

Ciężkie i ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać zastosowane przez personel medyczny.

U pacjentów z astmą oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, ryzyko wystąpienia uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ jest wyższe niż u reszty populacji. Podanie tego leku może spowodować wystąpienie ataków astmy lub skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich infekcji skóry i tkanek miękkich. W związku z tym, że nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu tych infekcji zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego w przypadku ospy wietrznej.

Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać ostrożnie pacjentom z zaburzeniami hematopoezy, układowym toczniem rumieniowatym i mieszaną chorobą tkanki łącznej.

Tak jak inne NLPZ deksketoprofen może maskować objawy chorób zakaźnych. W pojedynczych przypadkach opisywano zwiększone nasilenie objawów zakażenia tkanki łącznej pozostające w czasowym związku z zastosowaniem NLPZ. Dlatego zaleca się, aby w przypadku pojawienia się lub pogorszenia objawów zakażenia bakteryjnego podczas leczenia, pacjent niezwłocznie skonsultował się z lekarzem.

Każda ampulka produktu leczniczego Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 200 mg etanolu, co odpowiada 5 ml piwa lub 2,08 ml wina na dawkę.

Może to powodować szkodliwe działanie u osób z chorobą alkoholową.

Należy wziąć pod uwagę u kobiet w ciąży, karmiących piersią, dzieci i osób z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, iż można go oznaczyć jako „niezawierający sodu”.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Następujące interakcje dotyczą całej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ):

Nie należy jednocześnie stosować:

- Inne NLPZ, w tym duże dawki salicylanów (≥ 3 g/dobę): jednoczesne podawanie kilku NLPZ może poprzez działanie synergistyczne zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4), ze względu na wysoki stopień wiązania deksketoprofenu z białkami osocza i hamowanie czynności płytek oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. Jeżeli konieczne jest stosowanie takiego połączenia leków, należy prowadzić dokładną obserwację kliniczną i monitorowanie wyników badań laboratoryjnych.
- Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia (patrz punkt 4.4).
- Heparyny: zwiększone ryzyko krwotoku (ze względu na hamowanie czynności płytek i uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy). Jeżeli nie można uniknąć stosowania takiego połączenia, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wyników badań laboratoryjnych.
- Sole litu (interakcje opisywane dla kilku NLPZ): NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi, które może osiągnąć wartości toksyczne (zmniejszone wydalanie litu przez nerki). Z tego powodu ten wskaźnik wymaga monitorowania na początku, podczas modyfikacji i przerwania leczenia deksketoprofenem.
- Metotreksat, stosowany w dużych dawkach 15 mg/tydzień lub większych: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Pochodne hydantoin i sulfonamidy: może nastąpić zwiększenie działania toksycznego tych substancji.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:

- Leki moczopędne, ACE inhibitory, antybiotyki aminoglikozydowe i antagoniści receptora angiotensyny II: deksketoprofen może zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie leków hamujących cyklooksigenazę i ACE inhibitorów,

antagonistów receptora angiotensyny II lub antybiotyków aminoglikozydowych może prowadzić do dodatkowego pogorszenia czynności nerek, które zazwyczaj jest przemijające. W przypadku jednoczesnego podawania deksketoprofenu i leku moczopędnego kluczowe jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta i kontrola czynności nerek na początku leczenia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

- Metotreksat stosowany w małych dawkach, mniejszych niż 15 mg/tydzień: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Konieczna jest cotygodniowa kontrola wskaźników morfologii krwi podczas pierwszych tygodni stosowania skojarzonego. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zaburzeń czynności nerek nawet jeśli są łagodne oraz u pacjentów w podeszłym wieku.
- Pentoksifylina: zwiększone ryzyko krwawienia. Należy prowadzić dokładną obserwację kliniczną i częściej kontrolować czas krwawienia.
- Zydowudyna: ryzyko zwiększenia toksycznego działania na układ czerwono krwinkowy. W wyniku niekorzystnego wpływu na retikulocyty w okresie jednego tygodnia od rozpoczęcia stosowania NLPZ może wystąpić ciężka niedokrwistość. Należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i liczbę retikulocytów w okresie od jednego do dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia NLPZ.
- Pochodne sulfonilomocznika: NLPZ mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika przez wypieranie ich z połączeń z białkami osocza.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:

- Leki beta-adrenolityczne: podawanie NLPZ może zmniejszać działanie hipotensyjne w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn.
- Cyklosporyna i takrolimus: działanie nefrotoksyczne może się zwiększać w wyniku zahamowania przez NLPZ syntezy prostaglandyn nerkowych. Należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia skojarzonego.
- Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia.
- Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: zwiększone ryzyko krwawienia z żołądka i (lub) dwunastnicy (patrz punkt 4.4).
- Probenecyd: stężenie deksketoprofenu w osoczu może się zwiększyć; interakcja ta może być spowodowana hamującym wpływem probenecydu na wydalanie cewkowe w nerce oraz sprzęganie z glukuronianami i wymaga modyfikacji dawki deksketoprofenu.
- Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Mifepryston: ponieważ teoretycznie istnieje ryzyko, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmieniać skuteczność mifeprystonu, nie powinno się stosować NLPZ przez 8 do 12 dni od podania mifeprystonu.
- Antybiotyki chinolonowe: dane z badań u zwierząt wskazują, że duże dawki chinolonów podawane w połączeniu z NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeciwwskazany podczas trzeciego trymestru ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Działanie hamujące na syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu lub płodu. Dane z badań farmakoepidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia i zaburzeń budowy serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko zaburzeń budowy układu sercowo-naczyniowego zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu się jaja płodowego oraz śmiertelność embrionu lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając

zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego. Mimo to, badania na zwierzętach, którym podawano trometamol deksketoprofenu nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży trometamol deksketoprofenu należy podawać tylko w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli trometamol deksketoprofenu jest stosowany u kobiet planujących zajście w ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży należy stosować możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy okres.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem,

kobietę i płód pod koniec ciąży na:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek
- hamowanie skurczów macicy, co może powodować opóźnianie lub przedłużanie porodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy deksketoprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność.

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, stosowanie trometamolu deksketoprofenu może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć odstawienie trometamolu deksketoprofenu u kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn w związku z możliwością wystąpienia zawrotów głowy lub senności.

4.8. Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które zgłaszano w badaniach klinicznych jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu, których związek z podawaniem trometamolu deksketoprofenu uznano za co najmniej możliwy, podano poniżej grupując je według układów narządów i częstości występowania:

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	---	Niedokrwistość	---	Neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	---	---	Obrzęk gardła	Reakcje anafilaktyczne, obejmujące wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	---	---	Hiperglikemia, hipoglikemia, hipertriglicerydemia, jadłowstręt	---
Zaburzenia psychiczne	---	Bezsenna	---	---

Zaburzenia układu nerwowego	---	Bóle głowy, zawroty głowy, senność	Parestezje, omdlenia	---
Zaburzenia oka	---	Nieostre widzenie	---	---
Zaburzenia ucha i błędnika	---	---	Szumy uszne	---
Zaburzenia serca	---	---	Skurcze dodatkowe, tachykardia	---
Zaburzenia naczyniowe	---	Hipotonia, zaczerwienienie twarzy	Nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	---
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	---	---	Zwolnienie częstości oddechów	Skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia, wymioty z krwią, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Choroba wrzodowa żołądka, krwawienie lub perforacja (patrz punkt 4.4)	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	---	---	Zapalenie wątroby, żółtaczką	Mięsaszowe wątrobowokomórkowe uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	---	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, nasilone pocenie	Pokrzywka, trądzik	Zespół Stevensa Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyell'a), obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	---	---	Sztywność mięśni, sztywność stawów, kurcze mięśni, ból pleców	---
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	---	---	Ciężkie zaburzenia czynności nerek, wielomocz, ból w okolicy nerek, ketonuria, białkomocz	Zapalenie nerek lub zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	---	---	Zaburzenia miesiączkowania, łagodny rozrost gruczołu krokowego	---
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obejmujące zapalenie, krwiaki lub	Gorączka, zmęczenie, ból, uczucie zimna	Sztywność, obrzęki obwodowe	---

	krwotok			
Badania	—	—	Nieprawidłowe wskaźniki czynności wątroby	—

Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego: najczęściej obserwowano działania niepożądane dotyczące żołądka i (lub) dwunastnicy. Szczególnie u osób w podeszłym wieku może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienia z żołądka i (lub) dwunastnicy, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu produktu leczniczego występowały: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból w podbrzuszu, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwowano obrzęki, nadciśnienie krwi i niewydolność serca. Tak jak w przypadku innych NLPZ mogą wystąpić następujące działania niepożądane: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej; oraz reakcje hematologiczne (plamica, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, rzadko agranulocytoza i hipoplazja szpiku).

Reakcje pęcherzowe łącznie z zespołem Stevensa Johnsona i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka (bardzo rzadko).

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorowości tętniczej (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania są nieznane. Podobne produkty lecznicze wywoływały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, jadłowstręt, ból brzucha) i neurologiczne (senność, zawroty głowy, dezorientacja, ból głowy).

W przypadku przypadkowego zażycia produktu leczniczego lub przedawkowania, niezwłocznie wdrożyć leczenie objawowe dostosowane do stanu pacjenta.

Trometamol deksketoprofenu można usunąć z organizmu na drodze dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne,

Pochodne kwasu propionowego.

Kod ATC: M 01 AE 17.

Trometamol deksketoprofenu jest solą trometaminową kwasu S-(+)-2-(3-benzoilofenylo)propionowego, jest lekiem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, który należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (M01AE).

Mechanizm działania

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest związany ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn w wyniku zahamowania aktywności cyklooksygenazy.

NLPZ hamują przekształcanie kwasu arachidonowego do cyklicznych endonadtlenków, PGG₂ i PGH₂, z których powstają prostaglandyny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} i PGD₂ oraz także prostacyklina PGI₂ i tromboksany (TxA₂ i TxB₂). Ponadto zahamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na inne mediatory stanu zapalnego, takie jak kininy, powodując pośrednie działania, które mogą być dodatkowe w stosunku do działania bezpośredniego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach wykazano, że deksketoprofen hamuje aktywność COX-1 i COX-2 u zwierząt i u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne przeprowadzone na kilku modelach bólu wykazały skuteczne działanie przeciwbólowe trometamolu deksketoprofenu.

Skuteczność przeciwbólową podawanego domięśniowo i dożylnie trometamolu deksketoprofenu w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego bólu badano w kilku modelach bólu chirurgicznego (zabiegi ortopedyczne, ginekologiczne i brzuszne) oraz bólu mięśniowo-kostnego (model ostrego bólu okolicy łędźwiowo-krzyżowej) oraz kolki nerkowej.

W przeprowadzonych badaniach początek działania przeciwbólowego następował szybko a maksymalne działanie przeciwbólowe pojawiało się w ciągu pierwszych 45 minut. Czas trwania działania przeciwbólowego po podaniu 50 mg deksketoprofenu zazwyczaj wynosi 8 godzin.

Badania kliniczne przeprowadzone w opanowaniu bólu pooperacyjnego wykazały, że Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podawany jednocześnie z opioidami pozwalał na istotne zmniejszenie dawki opioidów. W badaniach nad bólem pooperacyjnym, w których pacjenci otrzymywali morfinę za pomocą pompy infuzyjnej, kontrolowanej przez pacjenta, pacjenci leczeni deksketoprofenem wymagali istotnie mniejszej dawki morfiny (od 30% do 45% mniej), niż pacjenci w grupie placebo.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie produktu leczniczego występuje po 20 minutach (zakres od 10 do 45 minut) od domięśniowego podania trometamolu deksketoprofenu. Dla pojedynczych dawek 25 mg do 50 mg wykazano, że pole powierzchni pod krzywą (AUC) jest proporcjonalne do dawki, zarówno po podaniu domięśniowym jak i dożylnym.

Dystrybucja

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych charakteryzujących się dużym stopniem wiązania z białkami osocza (99%), średnia objętość dystrybucji jest mniejsza od 0,25 l/kg. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosił około 0,35 godzin a okres półtrwania w fazie eliminacji od 1 do 2,7 godzin.

W badaniu farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano, że stężenie maksymalne C_{max} i AUC po ostatnim podaniu domięśniowym lub dożylnym nie różniły się od uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki, co wskazuje, że produkt leczniczy nie kumuluje się w organizmie.

Biotransformacja i eliminacja

Po podaniu trometamolu deksketoprofenu w moczu występuje tylko S-(+) enancjomer, co oznacza, że u ludzi nie występuje przekształcanie go do R-(-) enancjomeru.

Główną drogą eliminacji deksketoprofenu jest sprzęganie z glukuronidami a następnie wydalanie przez nerki.

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat i starszych), po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych doustnych, ekspozycja na produkt leczniczy była istotnie wyższa, niż u młodych ochotników (do 55%), natomiast nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pod względem maksymalnego stężenia i czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych był wydłużony (do 48%) a całkowity rzeczywisty klirens był zmniejszony.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję i immunofarmakologii nie ujawniły występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka poza tymi już wymienionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego. Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach i małpach wykazały poziom NOAEL (poziom, na którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych) podczas podawania dawki 3 mg/kg/dobę. Głównym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu dużych dawek produktu leczniczego były nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz choroba wrzodowa, występujące w sposób zależny od dawki.

Jak stwierdzono dla całej grupy farmakologicznej NLPZ, trometamol deksketoprofenu może powodować zmiany czasu przeżycia zarodka-płodów w modelach zwierzęcych, zarówno pośrednio, w wyniku działania toksycznego na żołądek i jelita u ciężarnych matek, i bezpośrednio poprzez wpływ na rozwój płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Etanol (96 %)

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno mieszać w niewielkiej objętości (np. w strzykawce) z roztworami dopaminy, prometazyny, pentazocyny, petydyny ani hydroksyzyny, gdyż doprowadzi to do strącenia roztworu.

Rozcieńczonego roztworu do wstrzykiwań, uzyskanego jak podano w punkcie 6.6, nie wolno mieszać z prometazyną ani pentazocyną.

Niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

4 lata.

Wykazano, że po rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 6.6, rozcieńczony roztwór, przechowywany w temperaturze 25°C, zachowuje chemiczną stabilność przez 24 godziny, pod warunkiem, że jest chroniony przed światłem dziennym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty bezpośrednio po rozcieńczeniu, okres i warunki przechowywania przed użyciem zależą od użytkownika i zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Barwione, szklane ampułki typu I, zawierające 2 ml roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Ampułki znajdują się w blistrze PVC/Aluminium.

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe.

Opakowania zawierające: 1, 5, 6, 10, 20, 50 lub 100 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wykazano, że Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest zgodny, gdy zostanie wymieszany w niewielkich objętościach (np. w strzykawce) z roztworami do wstrzykiwań heparyny, lidokainy, morfiny i teofiliny.

W celu podania w postaci wlewu dożylnego zawartość 1 ampułki (2 ml) Dexak 50 roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w objętości 30 ml do 100 ml roztworu soli fizjologicznej, glukozy lub roztworu Ringera. Roztwór należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych i chronić od naturalnego dziennego światła (patrz także punkt 6.3). Rozcieńczony roztwór jest przezroczysty.

Wykazano, że Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, rozcieńczony w objętości 100 ml normalnego roztworu soli fizjologicznej, jest zgodny z następującymi lekami: dopaminą, heparyną, hydroksyzyną, lidokainą, morfiną, petydyną i teofiliną.

Nie stwierdzono wchłaniania substancji czynnej, gdy rozcieńczone roztwory produktu leczniczego Dexak 50 roztworu do wstrzykiwań lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przechowywano w plastikowych torebkach lub urządzeniach do podawania sporządzonych z octanu etylowinyłu (EVA), propionianu celulozy (CP), polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i chlorku poliwinylu (PVC).

Dexak 50 roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do jednokrotnego zastosowania i całość nieużytego roztworu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Przed zastosowaniem produktu, roztwór należy obejrzeć, aby się upewnić, że jest przezroczysty i bezbarwny: nie wolno stosować, jeżeli występują jakiegokolwiek zanieczyszczenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12356

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.08.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.03.2009, ważne na czas nieokreślony.

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.04.2015