

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dekenor 50 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă (2 ml) soluție injectabilă/perfuzabilă conține dexketoprofen 50 mg (sub formă de dexketoprofen trometamol).

Excipienți cu efect cunoscut:

2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă conțin sodiu 3,9 mg.

2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă conțin etanol 200 mg (96%)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluția injectabilă/perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră, practic fără particule (pH: 7,0-8,0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor acute de intensitate moderată până la severă, în cazul în care administrarea orală nu este adecvată, cum sunt durere post-operatorie, colică renală și lombalgie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 50 mg la fiecare 8 - 12 ore. Dacă este necesar, administrarea se poate repeta la interval de 6 ore. Doza zilnică nu trebuie să depășească 150 mg.

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă este destinat administrării pe termen scurt, iar tratamentul trebuie să se limiteze la perioada simptomatică acută (nu va depăși două zile). Imediat ce este posibil, pacienții vor fi transferați la un tratament analgezic administrat pe cale orală.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficace, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4).

În cazul durerilor postoperatorii de intensitate medie până la severă, Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat în asociere cu analgezice opioide, dacă este indicat, în aceleași doze recomandate la adulți (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei în cazul vârstnicilor. Totuși, din cauza scăderii fiziologice a funcției renale la pacienții vârstnici, se recomandă o doză mai mică în caz de insuficiență renală ușoară: doză zilnică totală 50 mg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la medie (scor Child-Pugh 5 - 9), doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg, cu monitorizarea atentă a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10–15) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) (vezi pct. 4.4). Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei $\leq$ 59 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu a fost studiată utilizarea Dekenor la copii și adolescenți. Prin urmare, siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite și medicamentul nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Administrare intramusculară:

Conținutul unei fiole (2 ml) Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează lent, prin injectare intramusculară profundă.

Administrare intravenoasă:

- Perfuzie intravenoasă: soluția diluată, preparată în modul descris la pct. 6.6, se administrează ca perfuzie intravenoasă lentă, cu durata cuprinsă între 10 - 30 min. Soluția trebuie întotdeauna protejată de lumina naturală.
- Bolus intravenos: la nevoie, conținutul unei fiole (2 ml) de Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat lent, ca bolus intravenos, în interval de minimum 15 secunde.

Instrucțiuni de manipulare a produsului

În cazul în care Dekenor este administrat intramuscular sau în bolus intravenos, soluția trebuie injectată imediat după extragerea din fiola de culoare brun (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrare sub formă de perfuzie intravenoasă, soluția trebuie diluată în condiții aseptice și se protejează de lumina naturală (vezi și pct. 6.3 și 6.6). Pentru instrucțiuni de diluare a soluției înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă, la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

- pacienți la care substanțele cu acțiune similară (de exemplu, acidul acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene) declanșează crize astmatice, bronhospasm, rinită acută sau provoacă polipoză nazală, urticarie sau angioedem
- fotoalergii cunoscute sau reacții fototoxice apărute ca urmare a tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu antecedente de sângerări sau perforații gastrointestinale, determinate de un tratament anterior cu AINS;
- pacienți cu ulcer gastroduodenal activ/hemoragie gastrointestinală activă sau cu orice antecedente de sângerare gastrointestinală, ulceratie sau perforatie;
- pacienți cu dispepsie cronică;
- pacienți cu alte hemoragii active sau tulburări de coagulare;
- pacienți diagnosticați cu boală Crohn sau colită ulcerativă;
- pacienți cu astm bronșic sau antecedente de astm bronșic;
- pacienți cu insuficiență cardiacă severă;
- pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 59 ml/min);
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 - 15);
- pacienți cu diateză hemoragică și alte tulburări de coagulare;
- pacienți cu deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau ingerare insuficientă de lichide);
- în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și în perioada de alăptare (vezi pct. 4.6).

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă este contraindicat pentru administrare neuraxială (intratecală sau epidurală), deoarece conține etanol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se va administra cu prudență în cazul pacienților cu antecedente alergice.

Utilizarea de Dekenor concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază 2, trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficace, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranță gastrointestinală

S-a raportat apariția de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastrointestinală, care pot fi letale, în cazul tuturor AINS, în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastrointestinale grave. În cazul apariției hemoragiei sau ulceratiei gastrointestinale la pacienții tratați cu Dekenor, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastrointestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la vârstnici.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece starea lor se poate exacerba (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul tuturor AINS, trebuie evaluate cu atenție orice antecedente de esofagită, gastrită și/sau ulcer gastroduodenal pentru a garanta vindecarea totală a acestora înainte de începerea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. Pacienții cu simptome gastrointestinale sau

istoric de boală gastrointestinală trebuie monitorizați pentru tulburări digestive, în special hemoragii gastrointestinale.

Pentru acești pacienți, trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente protectoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) și, de asemenea, acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic, sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (mai ales hemoragie gastrointestinală), îndeosebi în stadiile inițiale ale tratamentului.

Este recomandată precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot determina creșterea riscului de ulceratie sau sângerări, cum sunt corticosteroizii cu administrare pe cale orală, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină sau medicamentele antiplachetare, precum acid acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastrointestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2). Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

Siguranța renală

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, retenție de lichide și edeme. Este, de asemenea, necesară precauție la pacienții care utilizează diuretice sau la cei care ar putea dezvolta hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului, pentru a preveni deshidratarea și toxicitatea renală asociată posibilă.

Similar tuturor AINS, acest medicament poate determina creșterea azotului ureic și a creatininemiei. Similar altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, acest medicament poate fi asociat cu reacții adverse la nivelul aparatului renal, care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să prezinte disfuncții renale (vezi pct. 4.2).

Siguranță hepatică

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Similar altor AINS, acest medicament poate provoca creșteri tranzitorii minore ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale SGOT și SGPT. În cazul unei creșteri relevante a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să prezinte tulburări ale funcției hepatice (vezi pct. 4.2).

Siguranță cardiovasculară și cerebrovasculară

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și consiliere adecvate. O atenție specială trebuie exercitată la pacienții cu antecedente de boli cardiace, în special cei cu episoade anterioare de

insuficiență cardiacă, existând un risc crescut de declanșare a insuficienței cardiace, deoarece au fost raportate retenție de lichid și edeme în asociere cu terapia cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special, la doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru dexketoprofen trometamol.

Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică stabilită, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol și doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost urmărită în studiile clinice controlate și nu s-a observat modificarea parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, trebuie monitorizată cu grijă utilizarea de dexketoprofen trometamol la pacienții cărora li se administrează alte tratamente care interferează cu hemostaza, cum sunt warfarina sau alte anticoagulante cumarinice sau heparine (vezi pct. 4.5).

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să prezinte tulburări ale funcției cardiace (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave (unele chiar letale) cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de AINS. Pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Tratamentul cu Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Mascarea simptomelor infecțiilor de bază

Dexketoprofenul poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a tratamentului adecvat și, prin urmare, la agravarea rezultatului infecției.

Acest lucru a fost observat în pneumonia bacteriană comunitară și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Când acest medicament este administrat pentru ameliorarea durerii în legătură cu infecția, se recomandă monitorizarea infecției. În mediile non-spital, pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

În mod excepțional, varicela poate fi la originea complicațiilor infecțioase grave la nivel cutanat și ale țesuturilor moi. Până în prezent, rolul AINS în agravarea acestor infecții nu a fost exclus. Ca urmare, este recomandabil să se evite utilizarea Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă în caz de varicelă.

Alte informații

Este necesară prudență deosebită la pacienții cu:

- tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu, porfirie intermitentă acută)

- deshidratare
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

În cazul în care medicul consideră că tratamentul cu dexketoprofen este necesar pe termen lung, este necesară monitorizarea regulată a funcției hepatice și renale și a hemoleucogramei.

Reacții severe de hipersensibilitate acută (de exemplu șoc anafilactic) au fost observate foarte rar. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de reacții severe de hipersensibilitate apărute ca urmare a utilizării Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie să fie inițiate de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală au un risc crescut de alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS, comparativ cu restul populației. Administrarea acestui medicament poate provoca crize de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții cu alergii la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct 4.3).

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

În cazuri izolate s-a descris o agravare a infecțiilor de țesuturi moi, având legătură temporală cu utilizarea de AINS. De aceea, pacientului i se recomandă să se adreseze imediat unui medic dacă în timpul tratamentului apar sau se agravează semnele unei infecții bacteriene.

Etanol

Acest medicament conține etanol 12 vol % etanol (alcool), adică până la 200 mg per doză, echivalent cu 5 ml de bere sau 2,08 ml de vin per doză.

Este nociv pentru pacienții cu alcoolism.

Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul gravidelor și femeilor care alăptează, la copii și la categoriile de pacienți cu risc crescut, de exemplu, cei cu boli hepatice sau epilepsie.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică poate fi considerat “fără sodiu”.

Copii și adolescenți

Utilizarea în condiții de siguranță la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni se aplică în general antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS):

Asocieri nerecomandate:

- Alte AINS (inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei 2) și doze mari de salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea asociată a câtorva antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de ulcer gastrointestinal și de hemoragie, prin efect sinergic.
- Anticoagulante: AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4), din cauza legării crescute de proteinele plasmatice a dexketoprofenului și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastroduodenale. Dacă asocierea nu se poate evita, este necesară monitorizarea atentă clinică și a analizelor de laborator.

- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale). Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă clinică și a valorilor de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulcerăție sau hemoragie gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu (interacțiune descrisă în cazul administrării concomitente cu câteva AINS): AINS cresc concentrațiile plasmatiche de litiu, putând atinge valori toxice (scade eliminarea renală a litiului). Din acest motiv, se impune monitorizarea acestui parametru la inițierea, ajustarea dozelor și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea eliminării sale renale de către AINS, în general.
- Hidantoine și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot fi crescute.

Asocieri care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ai ECA, antibiotice aminoglicozidice și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu funcția renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de medicamente care inhibă ciclooxigenaza și inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau antibiotice aminoglicozidice poate avea drept efect deteriorarea ulterioară a funcției renale, care este, de obicei, reversibilă. În cazul administrării concomitente de dexketoprofen cu un diuretic, este esențial să se asigure că pacientul este hidratat în mod adecvat, iar funcția renală să fie monitorizată la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4: „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).
- Metotrexat, la doze mai mici de 15 mg/săptămână: creștere a toxicității hematologice a metotrexatului, prin scăderea clearance-ului său renal de către AINS, în general. Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în primele săptămâni de administrare concomitentă. Se recomandă intensificarea monitorizării în cazul modificării, fie și ușoare, a funcției renale, precum și la vârstnici.
- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă intensificarea monitorizării clinice și evaluarea frecventă a timpului de sângerare.
- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare, prin acțiunea asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.
- Derivați de sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al derivaților sulfonilureei prin deplasarea acestora de pe locurile de legare de proteinele plasmatiche.

Asocieri care trebuie luate în considerare

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS le poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei de prostaglandine.

- Ciclosporină și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrototoxic, prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei concomitente, trebuie monitorizată funcția renală.
- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.
- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): creștere a riscului de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofenului poate fi crescută; această interacțiune poate fi cauzată de un mecanism inhibitor la locul secreției tubulare renale și a glucuronoconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația plasmatică de glicozide.
- Mifepristonă: există un risc teoretic ca inhibitorii prostaglandin-sintetazei să afecteze eficacitatea mifepristonei. Date limitate sugerează că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării prostaglandinelor nu influențează în mod advers efectele mifepristonei sau a prostaglandinelor asupra dilatării colului uterin sau contracțiilor uterine și nu reduce eficacitatea avortului medical.
- Chinolone: testele la animale arată că administrarea de doze mari de chinolone concomitent cu AINS poate crește riscul apariției convulsiilor.
- Tenofovir: utilizarea concomitentă cu AINS poate crește azotul ureic plasmatic și creatininemia; funcția renală trebuie monitorizată pentru a controla o potențială influență sinergică asupra funcției renale.
- Deferasirox: utilizarea concomitentă cu AINS poate crește riscul de toxicitate gastrointestinală. Este necesară monitorizare clinică atentă atunci când deferasirox este administrat în asociere cu aceste substanțe.
- Pemetrexed: utilizarea concomitentă cu AINS poate scădea eliminarea pemetrexed, prin urmare, se recomandă prudență la administrarea dozelor mai mari de AINS. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea concomitentă de pemetrexed cu dozele de AINS trebuie evitată cu 2 zile înainte și 2 zile după administrarea de pemetrexed.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice avertizează asupra riscului crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în primele luni de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza

și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit că duce la creșterea pierderii sarcinii pre- și postimplantare și a mortalității embriofetale. În plus, s-a raportat creșterea incidenței în cazul diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul organogenezei. Cu toate acestea, studiile la animale cu dexketoprofen trometamol nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea dexketoprofen poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului.

Prin urmare în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofenul trometamol nu trebuie administrat, decât dacă este strict necesar. Dacă se utilizează dexketoprofen trometamol de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

Trebuie luată în considerare monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția ductului arterial după expunerea la dexketoprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de gestație. Administrarea dexketoprofenului trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligohidramnios (vezi mai sus) ;
- precum și mama și nou-născutul, la finalul sarcinii, la:
- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care apare chiar și la cele mai mici doze;
- inhibarea contracțiilor uterine, ducând la travaliu întârziat sau prelungit.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul se excretă în laptele uman. Dexketoprofenul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Similar altor AINS, utilizarea dexketoprofen trometamol poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu dexketoprofen trometamol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă poate provoca efecte adverse, cum ar fi amețeli, tulburări de vedere sau somnolență. În aceste cazuri, poate fi afectată capacitatea de reacție, de a participa activ la traficul rutier și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu dexketoprofen trometamol sunt clasificate în funcție de frecvență în:

-
- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$)
- Rare ($\geq 1 / 10000$ și $<1/1000$)
- Foarte rare ($<1 / 10000$)
- Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele adverse raportate ca cel puțin posibil legate de dexketoprofen trometamol în studiile clinice, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a dexketoprofen trometamol soluție injectabilă/perfuzabilă sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate după frecvență:

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie		Neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Edem laringian	Reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperglicemie, hipoglicemie, hipertrigliceridemie, anorexie	
Tulburări psihice		Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, somnolență	Parestezie, sincopă	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardiace			Extrasistolie, tahicardie	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, bufeuri	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bradipnee	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, vărsături	Durere abdominală,	Ulcer peptic, hemoragie din	Pancreatită

		dispepsie, diaree, constipație, hematemesis, xerostomie	ulcerul peptic sau perforația ulcerului peptic (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare			Leziuni hepatocelulare	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, prurit, erupții cutanate tranzitorii, hipertranspirație	Urticarie, acnee	Sindrom Stevens - Johnson, necroliză epidermală toxică (sindrom Lyell), angioedem, edem facial, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv			Rigiditate musculară, rigiditate articulară, crampe musculare, dorsalgii	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală acută, poliurie, durere renală, cetonurie, proteinurie	Nefrită sau sindrom nefrotic
Tulburări ale sistemului reproductiv și sânului			Tulburări menstruale, tulburări prostatice	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul de injectare, reacție la locul de injectare, inclusiv inflamație, echimoze sau hemoragie	Pirexie, fatigabilitate, durere, senzație de rece	Frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice			Anormalități ale testelor funcționale hepatice	

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Poate să apară ulcerul peptic, perforație sau hemoragie gastrointestinală, uneori letale, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită

ulceroasă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Mai puțin frecvent a fost observată gastrita.

În asociere cu tratamentul AINS au fost raportate: edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Similar altor AINS, pot apărea următoarele reacții adverse: meningită aseptică, care poate apărea predominant la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau boli mixte de țesut conjunctiv; și reacții hematologice (purpură, anemie hemolitică și aplastică, rareori agranulocitoză și hipoplazie medulară).

Reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rar).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (mai ales în doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) poate fi asociată cu o creștere mică a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomatologia în caz de supradozaj nu este cunoscută. Medicamente similare au determinat tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) și neurologice (somnolență, vertij, dezorientare, cefalee).

Abordare terapeutică

În caz de administrare sau ingestie excesivă sau accidentală, trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic, în conformitate cu starea clinică a pacientului.

Dexketoprofen trometamol poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE17

Dexketoprofen trometamol este sarea de trometamină a acidului S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionic, un medicament analgezic, antiinflamator și antipiretic, care aparține clasei de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxygenazei.

Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxani (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatorii ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se adaugă acțiunii directe.

Efecte farmacodinamice

În studiile la animale și la om s-a demonstrat că dexketoprofen este un inhibitor al acțiunii COX-1 și COX-2.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate pe mai multe modele de durere au demonstrat activitate analgezică eficientă a dexketoprofen trometamol.

Eficacitatea analgezică a dexketoprofen trometamol administrat intramuscular și intravenos în abordarea terapeutică a durerii moderate până la severă a fost investigată pe câteva modele de durere chirurgicală (chirurgie ortopedică și ginecologică/abdominală), precum și de durere musculo-scheletică (model cu durere lombară acută) și de colică renală.

În studiile efectuate, debutul efectului analgezic a fost rapid, efectul analgezic maxim înregistrându-se în primele 45 de minute. Durata efectului analgezic după administrarea a 50 mg de dexketoprofen este, de obicei, de 8 ore.

Studiile clinice efectuate cu privire la abordarea terapeutică a durerii postoperatorii au demonstrat faptul că dexketoprofen trometamol soluție injectabilă/perfuzabilă utilizat în asociere cu opioizi a redus semnificativ consumul de opioide. În studiile cu privire la durerea postoperatorie, în care pacienților li s-a administrat morfină cu ajutorul unui dispozitiv de analgezie controlat de pacient, pacienții tratați concomitent cu dexketoprofen au necesitat semnificativ mai puțină morfină (cu 30-45% mai puțin), decât pacienții din grupul cu administrare de placebo.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la om, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 20 de minute (interval: 10-45 de minute). În cazul administrării de doze unice de 25 până la 50 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost direct proporțională cu doza, atât în cazul administrării intramusculare, cât și a celei intravenoase.

Distribuție

Similar altor medicamente cu legare în proporție mare de proteinele plasmatice (99%), volumul de distribuție a avut o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție a fost de aproximativ 0,35 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 1 și 2,7 ore.

În studiile farmacocinetice cu administrare de doze repetate, s-a observat faptul că C_{max} și ASC după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă nu au fost diferite de cele

obținute după utilizarea unei doze unice, sugerând faptul că nu se înregistrează acumularea medicamentului.

Biotransformare și eliminare

Calea principală de eliminare pentru dexketoprofen este glucuronidconjugarea, urmată de excreția renală.

După administrarea de dexketoprofen trometamol, în urină se regăsește doar enantiomerul S-(+) , demonstrând faptul că la om nu apare fenomenul de conversie la enantiomerul R-(-).

Vârșnici

La subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste), expunerea a fost semnificativ mai mare decât la voluntarii sănătoși tineri, după administrarea orală de doze unice și repetate (de până la 55%), în timp ce nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrațiile plasmatice maxime și durata de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost prelungit după administrarea de doze unice și repetate (cu până la 48%), iar clearance-ul total aparent a fost scăzut.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au elucidat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice, de genotoxicitate și imunofarmacologice. Studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șoareci și maimuțe au evidențiat o valoare a dozei la care nu apare nicio reacție adversă (NOAEL) la doze de 2 ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru om. La maimuțe, la doze mai mari, principalele efecte adverse observate au fost sânge în masele fecale, scăderea creșterii în greutate, și, la doze maxime, leziuni erozive ale tractului gastrointestinal. Aceste efecte au apărut la doze, ce au determinat o expunere de 14-18 ori mai mare decât cea observată la utilizarea dozei maxime recomandate la om.

Nu există studii referitor la potențialul cancerigen la animale.

Așa cum este recunoscut pentru toată clasa farmacologică a AINS, dexketoprofen trometamol poate provoca modificări ale supraviețuirii embrion-fetale pe modelele animale, atât indirect, prin intermediul toxicității gastrointestinale asupra femelelor gestante, cât și direct asupra dezvoltării fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Etanol (96%)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie amestecat într-un volum mic (de exemplu, într-o seringă) cu soluții de dopamină, prometazină, pentazocină, petidină sau hidroxizină, deoarece acest lucru determină precipitarea soluției.

Soluțiile diluate pentru perfuzie, obținute conform pct. 6.6, nu trebuie amestecate cu prometazină sau pentazocină.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

După diluarea în conformitate cu instrucțiunile date la pct. 6.6, s-a demonstrat că soluția diluată, dacă este protejată corespunzător de lumina naturală, este stabilă chimic timp de 24 de ore, dacă se păstrează la temperaturi de până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului când metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană.

Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiolele în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 fiole (din sticlă brună, tip I, cu punct de culoare albă și inel de culoare albastră) a câte 2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă, în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă, când este amestecat într-un volum mic (de exemplu, într-o seringă), este compatibil cu soluții injectabile de heparină, lidocaină, morfină și teofilină.

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă, conținutul unei fiole (2 ml) de Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie diluat într-un volum de 30-100 ml de ser fiziologic, soluție de glucoză sau soluție Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și protejată de lumina naturală (vezi și pct. 6.3).

Soluția diluată rezultată este o soluție limpede.

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă diluat într-un volum de 100 ml de ser fiziologic sau soluție de glucoză este compatibil cu următoarele medicamente: dopamină, heparină, hidroxizină, lidocaină, morfină, petidină și teofilină.

Nu s-a înregistrat adsorbția substanței active în cazul în care soluțiile diluate de Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă au fost păstrate în pungi din plastic sau în dispozitive de administrare fabricate din etilvinilacetat (EVA), celuloză propionat (CP), polietilenă de joasă densitate (PEJD) și policlorură de vinil (PVC).

Dekenor soluție injectabilă/perfuzabilă este de unică folosință și orice cantitate de soluție neutilizată trebuie îndepărtată. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual, pentru a se asigura că este limpede și incoloră: nu trebuie utilizată în cazul observării de particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
26650

9. DATA AUTORIZĂRII
14.12.20

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI
Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției
Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>