

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexadol 25 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 25 mg dexketoprofenu, vo forme dexketoprofén-trometamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku.

Slabožltý až biely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až stredne silnej intenzity, ako je muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea a bolesť zubov.

Dexadol je indikovaný dospelým.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí

Podľa charakteru a závažnosti bolesti je odporúčané dávkovanie zvyčajne 25 mg každých 8 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť 75 mg.

Dexadol nie je určený na dlhodobé užívanie a liečba musí byť limitovaná dobou pretrvávania symptómov.

Starší ľudia

U starších pacientov sa odporúča začať liečbu s najnižšou dávkou (celková denná dávka 50 mg). Až po zistení dobrej všeobecnej znášanlivosti je možné dávku zvýšiť na dávku odporúčanú pre bežnú populáciu.

Starší pacienti majú byť obzvlášť starostlivo sledovaní vzhľadom na profil možných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má liečba začať zníženými dávkami (celková denná dávka 50 mg) a pacienta je potrebné starostlivo monitorovať. Dexadol sa nesmie podávať pacientom so závažnou hepatálnou dysfunkciou (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 60 – 89 ml/min) (pozri

časť 4.4), má byť začiatočná dávka znížená na celkovú dennú dávku 50 mg. Dexadol sa nesmie podávať pacientom so stredne závažnou až závažnou renálnou dysfunkciou (klírens kreatinínu ≤ 59 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Dexadol nebol študovaný u detí a dospelých. Bezpečnosť a účinnosť preto nebola stanovená a tento liek nemajú užívať deti a dospelí.

Spôsob podávania

Celá dávka granulátu sa musí vysypať priamo na jazyk a hneď ako sa rozpustí v ústach, prehltnúť alebo zapíť pohárom vody.

Súbežné podanie s jedlom oneskoruje rýchlosť absorpcie liečiva (pozri časť 5.2), preto pri akútnej bolesti sa odporúča podanie najmenej 30 minút pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Dexadol sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch:

- pacientom s precitlivosťou na liečivo, na ktorúkoľvek iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pacientom, u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID) vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém.
- pri známych fotoalergických alebo fototoxických reakciách počas liečby s ketoprofénom alebo fibrátmi.
- pacientom s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou, v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou terapiou NSAID.
- pacientom s aktívnym peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním alebo akýmkoľvek gastrointestinálnym krvácaním, ulceráciou alebo perforáciou v anamnéze.
- pacientom s chronickou dyspepsiou.
- pacientom s iným aktívnym krvácaním alebo s poruchami zrážavosti krvi.
- pacientom s Crohnovou chorobou alebo s ulceróznou kolitídou.
- pacientom so závažným zlyhávaním srdca.
- pacientom so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek (klírens kreatinínu ≤ 59 ml/min).
- pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 10 – 15).
- pacientom s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami.
- pacientom so závažnou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).
- počas tretieho trimestra gravidity a počas laktácie (pozri časť 4.6).

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom, ktorí majú v anamnéze alergické ochorenia, je nutné podávať liek s opatrnosťou.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu dexketoprofenu s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a nižšie Gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká).

Gastrointestinálna bezpečnosť

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené u všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s alebo bez predchádzajúcich varovných symptómov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych udalostí. Ak sa u pacientov užívajúcich Dexadol vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť. Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol skomplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších ľudí.

U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). U týchto pacientov sa má liečba začať s najnižšou možnou dávkou.

Ako u všetkých NSAID, je potrebné preveriť akúkoľvek anamnézu ezofagitídy, gastritídy a/alebo peptického vredu, aby sa zabezpečilo ich úplné vyliečenie ešte pred začatím liečby dexketoprofénom. Pacienti s gastrointestinálnymi symptómami alebo s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze majú byť monitorovaní, či u nich nedochádza k tráviacim poruchám, najmä ku gastrointestinálnemu krvácaniu.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) v anamnéze, pretože ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8). Kombinovaná liečba s ochrannými látkami (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) sa má zvážiť u týchto pacientov a tiež u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo látky proti zhlukovaniu krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Renálna bezpečnosť

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov, užívanie NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek, retenciu tekutín a edém. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov, ktorí užívajú diuretiká alebo u tých, u ktorých môže vzniknúť hypovolémia, keďže u nich existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Počas liečby sa má zabezpečiť dostatočný príjem tekutín, aby sa zabránilo dehydratácii a prípadne súvisiacej zvýšenej renálnej toxicite.

Tak ako u všetkých NSAID môže sa zvýšiť hladina dusíka močoviny a kreatinínu v plazme. Tak ako u iných inhibítorov syntézy prostaglandínu, liečba môže byť spojená s nežiaducimi účinkami na renálny systém, čo môže viesť ku glomerulárnej nefritíde, intersticiálnej nefritíde, renálnej papilárnej nekróze, nefrotickému syndrómu a k akútnemu renálnemu zlyhaniu.

Starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť zhoršenia funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Hepatálna bezpečnosť

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Tak ako iné NSAID, aj dexketoprofén môže spôsobiť prechodné mierne zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene a tiež významné zvýšenie enzýmov ALT (alanínaminotransferázy) a AST (aspartátaminotransferázy). V prípade významného zvýšenia týchto parametrov sa musí liečba ukončiť.

Starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť zhoršenia funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárna a cerebrovaskulárna bezpečnosť

Vhodné monitorovanie a poradenstvo je potrebné u pacientov s hypertenziou a/alebo s mierne závažným až stredne závažným zlyhávaním srdca v anamnéze. Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým ochorením v anamnéze, najmä u tých s predchádzajúcimi epizódami srdcového zlyhania, keďže u nich existuje zvýšené riziko srdcového zlyhania, pretože v súvislosti s liečbou s NSAID bola hlásená retencia tekutín a edém.

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (obzvlášť pri vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mozgová mŕtvica). Nie sú dostatočné údaje na vylúčenie takéhoto rizika pri dexketoprofene.

Preto pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhávaním, so stanovenou ischemickou chorobou srdca, chorobami periférnych ciev a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení dexketoprofénom len po starostlivom zvážení. Podobne by sa malo zvážiť začatie

dlhodobejšej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Všetky neselektívne NSAID môžu inhibovať agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania cez inhibíciu syntézy prostaglandínu. Preto sa neodporúča užívanie dexketoprofenu u pacientov, ktorí užívajú iné lieky, ktoré narušujú hemostázu, ako je warfarín alebo iné kumaríny alebo heparíny (pozri časť 4.5).

Starší pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť zhoršenia kardiovaskulárnej funkcie (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie

Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy v súvislosti s užívaním NSAID. Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií u pacientov je na začiatku liečby, vo väčšine prípadov sa reakcie objavili počas prvého mesiaca liečby. Dexadol sa má vysadiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo akýchkoľvek iných príznakov hypersenzitivity.

Výnimočne môžu byť ovčie kiahne na začiatku vzniku závažných infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. Doteraz nemožno vylúčiť, že NSAID neprispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča, aby sa Dexadol neužíval v prípade ovčích kiahní.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Dexketoprofén môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa tento liek podáva na zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Ďalšie informácie

Osobitná opatnosť je potrebná u pacientov:

- s kongenitálnou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria)
- s dehydratáciou
- priamo po veľkom chirurgickom zákroku

Ak lekár rozhodne, že dlhodobá liečba dexketoprofénom je nevyhnutná, majú byť pravidelne kontrolované pečeneové a obličkové funkcie a krvný obraz.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovali závažné akútne reakcie hypersenzitivity (napr. anafylaktický šok). Pri prvých príznakoch závažných reakcií hypersenzitivity po podaní Dexadolu sa liečba musí ukončiť. V závislosti od príznakov musí byť akýkoľvek medicínsky potrebný postup zahájený odbornými zdravotníkmi pracovníkmi.

U pacientov s astmou kombinovanou s chronickou rinitídou, chronickou sinusitídou a/alebo nazálnou polypózou je vyššie riziko alergie na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo NSAID ako u ostatnej populácie. Užívanie tohto lieku môže vyvolať astmatické záchvaty alebo bronchospazmus, najmä u ľudí alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (pozri časť 4.3).

Dexadol sa má podávať s opatnosťou u pacientov s poruchami krvotvorby, so systémovým lupus erytematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva.

Je potrebné sa vyhnúť konzumácii alkoholu, pretože to môže zosilniť vedľajšie účinky NSAID, najmä ak ovplyvňujú gastrointestinálny trakt alebo centrálny nervový systém.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

Bezpečné použitie u detí a dospievajúcich nebolo stanovené.

4.5. Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie platia všeobecne pre nesteroidové protizápalové lieky (NSAID).

Nevhodné kombinácie:

- Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2) a vysokých dávok salicylátov (≥ 3 g/deň): podávanie niekoľkých NSAID súbežne môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania prostredníctvom synergického účinku.
- Antikoagulancia: NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, ako je warfarín (pozri časť 4.4), v dôsledku silnej väzby dexketoprofenu na plazmatické bielkoviny a inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice. Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
- Heparíny: zvýšené riziko krvácania (následkom inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice). Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
- Kortikosteroidy: existuje zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).
- Lítium (popísané s niekoľkými NSAID): NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi, ktorá môže dosiahnuť až toxické hodnoty (znížená renálna exkrécia lítia). Tento parameter je preto potrebné monitorovať na začiatku liečby, pri úprave dávkovania a pri ukončení liečby dexketoprofenom.
- Metotrexát, užívaný vo vysokých dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších: zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klirensu protizápalovými liečivami všeobecne.
- Hydantoíny a sulfónamidy: toxické účinky týchto liečiv môžu byť zvýšené.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

- Diuretiká, ACE inhibítory, antibakteriálne aminoglykozidy a antagonisti receptorov angiotenzínu II: Dexketoprofén môže znížiť účinok diuretík a antihypertenzných liekov. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou renálnej funkcie) môže mať súbežné podávanie látok, ktoré inhibujú cyklo-oxygenázu a ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo antibakteriálnych aminoglykozidov za následok ďalšie zhoršenie renálnej funkcie, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Pri predpísaní kombinácie dexketoprofenu a diuretika je nutné zabezpečiť, aby bol pacient adekvátne hydratovaný a monitorovať jeho renálnu funkciu na začiatku liečby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).
- Metotrexát v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň: zvýšenie hematologickej toxicity metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klirensu protizápalovými liečivami všeobecne. Počas prvých týždňov tejto kombinovanej liečby je potrebné týždenné monitorovanie krvného obrazu. Je potrebný zvýšený dohľad u pacientov aj s miernou poruchou renálnych funkcií, rovnako ako u starších pacientov.
- Pentoxifylín: zvýšené riziko krvácania. Je potrebné zvýšené klinické monitorovanie a častejšia kontrola času krvácania.
- Zidovudín: riziko zvýšenej toxicity na erytrocyty v dôsledku pôsobenia na retikulocyty, so vznikom závažnej anémie vyskytujúcej sa týždeň po začatí liečby NSAID. Je potrebná kontrola krvného obrazu a počtu retikulocytov jeden až dva týždne po začatí liečby s NSAID.
- Deriváty sulfonylmočoviny: NSAID môžu zvyšovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny vytesnením z väzobných miest na plazmatických proteínoch.

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

- Beta-blokátory: liečba s NSAID môže znížiť ich antihypertenzívny účinok inhibíciou syntézy prostaglandínov.
- Cyklosporín a takrolimus: NSAID môžu zvýšiť nefrotoxicitu týchto liečiv účinkami sprostredkovaným renálnymi prostaglandínmi. Počas kombinovanej terapie sa musia sledovať

- renálne funkcie.
- Trombolytiká: zvýšené riziko krvácania.
 - Lieky proti zhlukovaniu krvných doštičiek a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
 - Probenecid: plazmatické koncentrácie dexketoprofenu môžu byť zvýšené; táto interakcia môže byť spôsobená inhibičným mechanizmom v mieste renálnej tubulárnej sekrécie a konjugáciou glukuronidov a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
 - Srdcové glykozidy: NSAID môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu glykozidov.
 - Mifepristón: existuje teoretické riziko, že inhibítory syntézy prostaglandínu môžu zmeniť účinnosť mifepristónu. Limitované dôkazy naznačujú, že súbežné podanie NSAID v rovnaký deň, kedy je podaný prostaglandín, neovplyvňuje nepriaznivo účinky mifepristónu alebo prostaglandínu na cervikálne dozrievanie alebo na kontraktilitu maternice, a ani neznižuje klinickú účinnosť medikamentózneho ukončenia gravidity.
 - Chinolónové antibiotiká: údaje získané zo štúdií na zvieratách indikujú, že vysoké dávky chinolónov v kombinácii s NSAID môžu zvýšiť riziko vzniku kŕčov.
 - Tenofovir: súbežné užívanie s NSAID môže viesť k zvýšeniu dusíka močoviny a kreatinínu v plazme. Má sa monitorovať renálna funkcia, aby sa kontroloval potenciálny synergický vplyv na renálnu funkciu.
 - Deferasirox: súbežné užívanie s NSAID môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej toxicity. Pri súbežnom užívaní deferasiroxu s týmito liečivami je potrebné starostlivé klinické sledovanie.
 - Pemetrexed: súbežné podávanie s NSAID môže znížiť elimináciu pemetrexedu, preto pri podávaní vyšších dávok NSAID sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 45 do 79 ml/min) je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pemetrexedu s dávkami NSAID 2 dni pred a 2 dni po podaní pemetrexedu.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Užívanie dexketoprofenu je kontraindikované počas tretieho trimestra gravidity a laktácie (pozri časť 4.3).

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy pri užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínu v skorom štádiu gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a s dĺžkou liečby. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov má za následok zvýšenie pre- a post-implantačnej straty a úmrtia embrya/plodu. Navyše u zvierat, ktorým bol podávaný inhibítory syntézy prostaglandínu počas organogenézy, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych. Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie dexketoprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku dysfunkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa dexketopropfen nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak dexketopropfen užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Antenatálne monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* sa má zvážiť po expozícii dexketopropfenom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba dexketopropfenom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov plod vystaviť:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci gravidity vystaviť:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže objaviť aj pri

- veľmi nízkych dávkach;
- inhibícií kontrakcií matrice, čo môže viesť k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dexketoprofén vylučuje do materského mlieka ľudí. Jeho použitie je kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Rovnako ako u iných NSAID, užívanie dexketoprofenu môže ovplyvniť plodnosť žien a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie na neplodnosť, treba zvážiť ukončenie liečby dexketoprofénom.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek môže mať nežiaduce účinky ako sú závrat, poruchy videnia alebo ospalosť. V týchto prípadoch môže byť znížená schopnosť reagovať a aktívne sa podieľať na cestnej premávke a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti hlásené v klinických skúšaníach (vo forme tablety) a ich možná súvislosť s dexketoprofénom, ako aj nežiaduce reakcie hlásené po uvedení granulátu vo vrecku na trh, sú uvedené v tabuľke nižšie a sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu:

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1,000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10,000 až <1/1,000)	Veľmi zriedkavé (<1/10,000)
Poruchy krvi a lymfatického systému				Neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému			Edém hrtana	Anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia	
Psychické poruchy		Nespavosť, úzkosť		
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závrat, ospalosť	Parestézia, synkopa	
Poruchy oka				Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie		Tachykardia
Poruchy ciev		Sčervenenie	Hypertenzia	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Bradypnoe	Bronchospazmus, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť a/alebo vracanie, bolesť brucha,	Gastritída, zápcha, sucho v ústach, plynatosť	Peptický vred, krvácanie z peptického vredu alebo perforácia	Pankreatitída

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1,000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10,000 až <1/1,000)	Veľmi zriedkavé (<1/10,000)
	hnačka, dyspepsia		peptického vredu (pozri časť 4.4)	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatocelulárne poškodenie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Žihľavka, akné, zvýšené potenie	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), angioedém, edém tváre, fotosenzitívna reakcia, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť chrbta	
Poruchy obličiek a močových ciest			Akútne zlyhanie obličiek, Polyúria	Nefritída alebo nefrotický syndróm
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Poruchy menštruácie, poruchy prostaty	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, bolesť, asténia, stuhnutosť, nevoľnosť	Periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene	

Najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sú gastrointestinálne. Najmä u starších pacientov sa môže vyskytnúť peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy smrteľné (pozri časť 4.4). Po podaní lieku bola hlásená nevoľnosť, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída. Edém, hypertenzia a zlyhanie srdca boli hlásené v súvislosti s liečbou NSAID.

Tak ako u iných NSAID, môžu sa vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky aseptická meningitída, ktorá sa môže vyskytnúť najmä u pacientov so systémovým lupus erythematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva; hematologické reakcie (purpura, aplastická a hemolytická anémia a zriedkavo agranulocytóza a medulárna hypoplázia).

Bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (veľmi zriedkavé).

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a dlhodobej liečbe) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9. Predávkovanie

Príznaky predávkovania nie sú známe. Podobné lieky vyvolávajú gastrointestinálne (vracanie, anorexia, bolesť brucha) a neurologické (sommolencia, vertigo, dezorientácia, bolesť hlavy) poruchy. V prípade náhodného alebo nadmerného užitia lieku je potrebné ihneď začať symptomatickú liečbu podľa klinického stavu pacienta. V prípade užitia viac ako 5mg/kg dospelým alebo dieťaťom, v priebehu jednej hodiny sa má podať aktívne uhlie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty kyseliny propiónovej

ATC kód: M01AE17

Dexketoprofén-trometamol je trometamínová soľ S-(+)-2-(3-benzoylfenyl) propiónovej kyseliny s analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom, ktorá patrí do skupiny nesteroidových protizápalových liekov (M01AE).

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku nesteroidových protizápalových liekov je inhibícia cyklooxygenázy (COX), ktorá má za následok redukcii syntézy prostaglandínov. Predovšetkým je to inhibícia transformácie arachidónovej kyseliny na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, ktoré vytvárajú prostaglandíny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a aj prostacyklín PGI₂ a tromboxány (TxA₂ a TxB₂). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže navyše ovplyvniť iné mediátory zápalu, ako sú kiníny, ktoré pôsobia nepriamo a toto pôsobenie môže dopĺňať priamy účinok.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách na zvieratách a u ľudí sa preukázalo, že dexketoprofén je inhibítorom COX-1 a COX-2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie, ktoré sa robili na niekoľkých modeloch bolesti, preukázali účinnú analgetickú aktivitu dexketoprofénu. V niektorých štúdiách sa zistilo, že analgetický účinok nastupuje 30 minút po podaní. Analgetický účinok pretrváva 4 – 6 hodín.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Bola uskutočnená bioekvivalenčná štúdia u zdravých dobrovoľníkov na porovnanie dexketoprofénu 25 mg v granuláte vo vrecku a vo filmom obalených tabletách.

Absorpcia

Dexketoprofén-trometamol sa po perorálnom podaní granulátu vo vrecku rýchlo vstrebáva, pričom maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po 0,25 – 0,83 hodine, keď sa podáva s vodou a po 0,25 – 2,00 hodinách, ak sa podáva bez vody.

V bioekvivalenčnej štúdii bol dexketoprofén 25 mg granulát vo vrecku podávaný s vodou bioekvivalentný s filmom obalenými tabletami z hľadiska celkovej expozície (AUC) a maximálnej koncentrácie (C_{max}). Dexketoprofén 25 mg granulát vo vrecku podávaný bez vody sa ukázal ako bioekvivalentný s filmom obalenými tabletami z hľadiska AUC, zatiaľ čo C_{max} bola pre granulát vo vrecku mierne nižšia v porovnaní s filmom obalenými tabletami. Tento malý rozdiel v C_{max}, mierne mimo 20 % prijateľného rozsahu (t. j. 20,35 %), znamená zanedbateľný rozdiel v biologickej dostupnosti.

Ak sa liečivo podáva súbežne s jedlom, AUC sa nemení, avšak C_{max} dexketoprofénu klesá a jeho absorpčná rýchlosť sa spomaľuje (zvyšuje sa t_{max}).

Distribúcia

Hodnota distribučného polčasu dexketoprofenu je 0,35 h a hodnota eliminačného polčasu 1,65 h. Tak ako u iných liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny (99 %), distribučný objem má priemernú hodnotu nižšiu ako 0,25 l/kg.

Vo farmakokinetických štúdiách s opakovaným podávaním sa zistilo, že AUC získané po poslednej dávke sa nelíši od AUC získanej po podaní jednorazovej dávky, čo dokazuje, že nedochádza k akumulácii lieku.

Biotransformácia

Po podaní dexketoprofén-trometamolu sa v moči nachádza len S-(+) enantiomér, čo dokazuje, že u ľudí nedochádza ku žiadnej konverzii na R-(-) enantiomér.

Eliminácia

Dexketoprofén sa eliminuje hlavne glukuronidovou konjugáciou a následne sa vylučuje obličkami.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a imunofarmakológie neodhalili žiadne osobitné riziko u ľudí. Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na myšiach a opiciach určili hodnotu hladiny, pri ktorej sa nepozorujú žiadne nežiaduce účinky (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) pri dávkach 2-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí. U opíc hlavným nežiaducim účinkom pozorovaným pri vyšších dávkach bola krv v stolici, zníženie telesnej hmotnosti, a pri najvyššej dávke erozívne gastrointestinálne lézie. Tieto účinky sa objavili pri dávkach určujúcich expozíciu lieku 14 až 18-krát vyššiu ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí.

Neexistujú štúdie karcinogénneho potenciálu dexketoprofenu u zvierat. Nezistili sa žiadne dôkazy o tumorigenicite ketoprofenu v štúdiách na myšiach a potkanoch, avšak u tohto posledného druhu bola štúdia nepresvedčivá z dôvodu nízkeho prežívania.

Ako bolo zistené pre celú farmakologickú skupinu NSAID, tak aj dexketoprofén môže u zvieracích modelov zmeniť prežívanie embrya a plodu, a to nepriamo cez gastrointestinálnu toxicitu gravidných samíc, ako aj priamo ovplyvnením vývinu plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

bázický butylovaný metakrylát, kopolymér

bezvodý koloidný oxid kremičitý

manitol (E 421)

limetková príchuť (obsahuje prírodné limetkové ochucovadlo, arabskú gumu a triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom)

sukralóza

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Jednodávkové vrecká z vrstvy polyetyléntereftalátu – hliníka - polyetylénu.

2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 vreciek v balení alebo multibalenie obsahujúce 500 vreciek (5 balení po 100 vreciek).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxemburg
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 07/0015/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023