

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexadol 50 mg/2 ml sol iijf
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka (2 ml) obsahuje: dexketoprofén 50 mg (ako dexketoprofén-trometamol).
Jeden ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 25 mg dexketoprofénu (ako dexketoprofén-trometamol).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá ampulka s 2 ml obsahuje 200 mg etanolu (96 %).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.
Číry a bezfarebný roztok.
pH (7,0 – 8,0)
Osmolarita (270 – 328 mOsmol/l)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba akútnej bolesti strednej až silnej intenzity, ak perorálne užívanie nie je vhodné, ako sú pooperačné bolesti, renálna kolika a bolesť v dolnej časti chrbta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 50 mg každých 8 – 12 hodín. Ak je to potrebné, ďalšia dávka sa môže opakovať až po 6 hodinách. Celková denná dávka nemá prekročiť 150 mg.

Dexadol injekčný/infúzny roztok je určený na krátkodobé užívanie a liečba musí byť limitovaná na obdobie pretrvávania akútnych symptómov (nie viac ako 2 dni). Liečba sa má pacientom zmeniť na perorálnu analgetickú liečbu hneď, ako je to možné.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

V prípade pooperačnej bolesti strednej až silnej intenzity, môže byť Dexadol injekčný/infúzny roztok podávaný u dospelých v kombinácii s opioidnými analgetikami, ak je to indikované, v rovnakých odporúčaných dávkach (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je vo všeobecnosti potrebná žiadna úprava dávkovania. Vzhľadom na

fyziológický pokles renálnej funkcie u starších pacientov sa u nich odporúča nižšia dávka v prípade mierne zhoršenej renálnej funkcie: celková denná dávka 50 mg (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 – 9) sa má dávka znížiť na celkovú dennú dávku 50 mg a je potrebné starostlivo monitorovať hepatálne funkcie (pozri časť 4.4).

Dexadol injekčný/infúzny roztok sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 10 – 15) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou renálnej funkcie (klírens kreatinínu 60 – 89 ml/min) sa má dávka znížiť na celkovú dennú dávku 50 mg (pozri časť 4.4). Dexadol injekčný/infúzny roztok sa nemá používať u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 59 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Pôsobenie Dexadolu u detí a dospelých sa neštudovalo, preto jeho bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená a liek sa nemá používať u detí a dospelých.

Spôsob podávania

Dexadol injekčný/infúzny roztok sa môže podávať buď intramuskulárne alebo intravenózne:

- Intramuskulárne podanie: obsah jednej ampulky (2 ml) Dexadolu injekčného/infúzneho roztoku sa má podávať pomalým podaním injekcie hlboko do svalu.
- Intravenózne podanie:
 - Intravenózna infúzia: zriedený roztok, pripravený podľa popisu v časti 6.6, sa má podávať ako pomalá intravenózna infúzia s trvaním 10 – 30 minút. Roztok sa musí vždy chrániť pred denným svetlom.
 - Intravenózny bolus: ak je to potrebné, obsah jednej ampulky (2 ml) Dexadolu injekčného/infúzneho roztoku sa môže podať pomalým intravenóznym bolusom po dobu nie menej ako 15 sekúnd.

Inštrukcie pre manipuláciu s liekom:

Keď sa Dexadol injekčný/infúzny roztok aplikuje intramuskulárne alebo ako intravenózny bolus, roztok sa má podať okamžite po jeho natihnutí do injekčnej striekačky z farebnej ampulky (pozri tiež časti 6.2 a 6.6).

Pri aplikovaní ako intravenózna infúzia sa má roztok asepticky rozriediť a chrániť pred denným svetlom (pozri tiež časti 6.3 a 6.6). Pre pokyny na nariedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Dexadol injekčný/infúzny roztok sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch:

- pacientom s precitlivenosťou na liečivo, na iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pacientom, u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová a iné NSAID) vyvolali záchvaty astmy, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobili nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém,
- známe fotoalergické alebo fototoxické reakcie počas liečby 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 poruchou zrážavosti krvi,
- pacientom s Crohnovou chorobou alebo ulceratívnou kolitídou,
- pacientom so závažným zlyhávaním srdca,
- pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu

- ≤ 59 ml/min),
- pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 10 – 15),
- pacientom s hemoragickou diatézou a s inými koagulačnými poruchami,
- pacientom s ťažkou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín),
- počas tretieho trimestra gravidity a počas laktácie (pozri časť 4.6).

Dexadol injekčný/infúzny roztok je kontraindikovaný pre neuroaxiálnu (intratekálnu alebo epidurálnu) aplikáciu vzhľadom na jeho obsah etanolu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Gastrointestinálna bezpečnosť

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pre všetky NSAID kedykoľvek počas liečby s alebo bez varovných symptómov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod. Ak sa u pacientov užívajúcich Dexadol vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečbu treba ukončiť.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID u pacientov s vredom v anamnéze, hlavne ak bol skomplikovaný hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších ľudí.

Starší pacienti: U starších pacientov je všeobecne zvýšený sklon k výskytu nežiaducich reakcií na NSAID, ako sú predovšetkým gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). U týchto pacientov sa má liečba začať s najnižšou možnou dávkou.

Rovnako 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 s dexketoprofenom. Pacienti s gastrointestinálnymi symptómami alebo s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze majú byť monitorovaní, či u nich nedochádza k tráviacim poruchám, hlavne ku gastrointestinálnemu krvácaniu.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s anamézou gastrointestinálnych ochorení (ulceratívna kolitída, Crohnova choroba), pretože ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

U týchto pacientov sa má zväziť kombinovaná liečba ochrannými látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) a tiež u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti, u ktorých sa v minulosti vyskytla gastrointestinálna toxicita, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby.

Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich súbežne lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagregancia, 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.

Rovnako ako u všetkých NSAID sa môže zvýšiť hladina dusíka močoviny a kreatinínu v plazme. Ako u iných inhibítorov syntézy prostaglandínov, liečba môže byť spojená s nežiaducimi účinkami na renálny systém, čo môže viesť ku glomerulárnej nefritíde, intersticiálnej nefritíde, renálnej papilárnej nekróze, nefrotickému syndrómu a 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. Rovnako ako iné NSAID, aj dexketoprofén môže spôsobiť prechodné mierne zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene a tiež významné zvýšenia ALT a AST. V prípade relevantného 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 zlyhaním 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 boli hlásené retencia tekutín a edém.

Klinické skúšky 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 zlyhaním, 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. Súbežné užívanie dexketoprofenu a profylaktických dávok nízkomolekulárneho heparínu v pooperačnom období bolo hodnotené v kontrolovaných klinických štúdiách, pričom nebol pozorovaný žiadny účinok na koagulačné parametre. Avšak pacienti, ktorí užívajú iné lieky, ktoré zasahujú do hemostázy, ako je warfarín alebo iné kumaríny alebo heparíny, musia byť starostlivo sledovaní, ak im je podávaný dexketoprofen (pozri časť 4.5).

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

Kožné reakcie

V súvislosti s užívaním NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie (niektoré z nich fatálne), vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Najväčšie riziko týchto reakcií sa objavuje u pacientov na začiatku liečby, tieto reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytujú v prvom mesiaci liečby. Dexadol injekčný/infúzný roztok sa musí vysadiť pri objavení prvých príznakov kožnej vyrážky, lézií na slizniciach alebo akýchkoľvek iných príznakov hypersenzitivity.

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.

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne pôvodcom vzniku závažných infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nemožno vylúčiť, že NSAID neprispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča vyhnúť sa používaniu dexketoprofenu v prípade ovčích kiahní.

Ďalšie informácie

Osobitná opatrnosť 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 pečňové 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 zdravotníckymi 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 injekčný/infúzny roztok sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s poruchami krvotvorby, systémovým lupus erythematosus alebo zmiešaným ochorením spojivového tkaniva.

V ojedinelých prípadoch bolo popísané zhoršenie infekcie mäkkých tkanív v časovej súvislosti s podávaním NSAID. Preto sa odporúča pacientom, aby sa pri prejavoch výskytu bakteriálnej infekcie alebo zhoršenia stavu počas liečby ihneď poradili s lekárom.

Tento liek obsahuje až 200 mg etanolu (alkohol) v každej ampulke s objemom 2 ml, čo zodpovedá 3 mg/kg/dávka (10 % m/V). Množstvo v jednej ampulke (2 ml) tohto lieku zodpovedá 5 ml piva alebo 2 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť použitia u detí a dospelých nebola stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce interakcie platia všeobecne pre nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):

Nevhodné kombinácie:

- Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklogénázy-2) a vysokých dávok salicylátov (≥ 3 g/deň): podanie niekoľkých NSAID súbežne môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania na základe synergického účinku.
- Antikoagulancia: NSAID môžu zvýšiť účinky antikoagulancií ako je warfarín (pozri časť 4.4), v

- dôsledku výrazného viazania dexketoprofenu na plazmatické bielkoviny a inhibície funkcie trombocytov a poškodenia gastroduodenálnej sliznice. Ak sa nedá predísť tejto kombinácii, 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 predísť tejto kombinácii, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
 - Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).
 - Lítium (popísané s niekoľkými NSAID): NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi, ktorá môže dosiahnuť toxické hodnoty (zníženie renálnej exkrécie lítia). Tento parameter sa preto musí monitorovať na začiatku liečby, pri úprave dávkovania a pri ukončení liečby dexketoprofenom.
 - Metotrexát vo vysokých dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších: zvyšuje sa hematologická toxicita metotrexátu, pretože protizápalové liečivá vo všeobecnosti znižujú jeho renálny klírens.
 - Hydantoíny a sulfónamidy: toxické účinky týchto liečiv sa môžu zvýšiť.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

- Diuretiká, ACE inhibítory, antibakteriálne aminoglykozidy a antagonisty receptorov angiotenzínu II: Dexketoprofenom môže znížiť účinok diuretik a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zníženou renálnou funkciou (napr. u dehydrovaných pacientov alebo starších pacientov so zníženou renálnou funkciou) môže súbežné podávanie látok, ktoré inhibujú cyklo-oxygenázu a ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo antibakteriálnych aminoglykozidov spôsobiť ďalšie zhoršenie renálnej funkcie, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Pri kombinovanej liečbe dexketoprofenom a diuretikami je nevyhnutné zabezpečiť adekvátnu hydratáciu pacienta a monitorovanie jeho renálnych funkcií na začiatku terapie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).
- Metotrexát, užívaný v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň: zvýšená hematologická toxicita metotrexátu znížením jeho renálneho klírnsu protizápalovými látkami. Počas prvých týždňov liečby s takouto kombináciou je potrebné týždenne monitorovať krvný obraz. Zvýšený dohľad je potrebný u pacientov aj s miernou poruchou renálnych funkcií, rovnako ako u starších pacientov.
- Pentoxifylín: zvýšené riziko krvácania. Potrebné zvýšené klinické monitorovanie a častejšia kontrola doby krvácania.
- Zidovudín: riziko zvýšenej toxicity na erytrocyty v dôsledku pôsobenia na retikulocyty, so závažnou anémiou vyskytujúcou sa jeden týždeň po začatí terapie NSAID. Kontrola celkového krvného obrazu a počtu retikulocytov je nutná v priebehu prvého až druhého týždňa po začiatku terapie 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: terapia s NSAID môže znížiť ich antihypertenzný účinok inhibíciou syntézy prostaglandínov.
- Cyklosporín a takrolimus: NSAID môžu zvýšiť nefrotoxicitu v dôsledku účinkov sprostredkovaných 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: plazmatická koncentrácia dexketoprofenu môže byť zvýšená; táto interakcia môže byť spôsobená inhibičným mechanizmom na mieste renálnej tubulárnej sekrécie a pri konjugácii 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 zo štúdií na zvieratách ukazujú, 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

Dexadol injekčný/infúzny roztok je počas tretieho trimestra gravidity a laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšenie pre- a post- implantačných strát a letality embrya/plodu. Navyše, zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, bol hlásený v súvislosti s podávaním inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám počas obdobia organogenézy. Napriek tomu, štúdie na zvieratách s dexketoprofénom nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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 dexketoprofén nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak dexketoprofén 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 dexketoprofénom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba dexketoprofénom 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;
- inhibícii kontrakcií maternice, čo môže viesť k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dexadol injekčný/infúzny roztok 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 účinky hlásené v klinických štúdiách, u ktorých bola aspoň minimálna možná súvislosť s dexketoprofenom, ako aj nežiaduce účinky hlásené z postmarketingových skúseností s Dexadolom 50 mg/2 ml injekčným/infúznym roztokom sú uvedené v tabuľke nižšie a sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu:

Triedy 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	---	Anémia	---	Neutropénia, trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	---	---	Opuch hrtana	Anafylaktická reakcia, vrátane anafylaktického šoku
Poruchy metabolizmu a výživy	---	---	Hyperglykémia, hypoglykémia, hypertriglyceridémia, anorexia	---
Psychické poruchy	---	Nespavosť	---	---
Poruchy nervového systému	---	Bolesť hlavy, závraty, ospalosť	Parestézia, synkopa	---
Poruchy oka	---	Rozmazané videnie	---	---
Poruchy ucha a labyrintu	---	---	Tinitus	---
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	---	---	Extrasystola, tachykardia	---
Poruchy ciev	---	Hypotenzia, sčervenanie	Hypertenzia, povrchová tromboflebitída	---
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	---	---	Bradypnoe	Bronchospazmus, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, vracanie	Abdominálna bolesť, dyspepsia, hnačka, zápcha, hemateméza, sucho v ústach	Peptický vred, krvácanie peptického vredu alebo perforácia peptického vredu (pozri časť 4.4)	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	---	---	Hepatoocelárne poškodenie	

Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída, pruritus, vyrážka, zvýšené potenie	Žihľavka, akné	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), angioedém, edém tváre, fotosenzitívne reakcie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	---	---	Stuhnutosť svalov, stuhnutosť kĺbov, svalové kŕče, bolesť chrbta	---
Poruchy obličiek a močových ciest	---	---	Akútne renálne zlyhanie, polyúria, renálna bolesť, ketonúria, proteinúria	Nefritída alebo nefrotický syndróm
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	---	---	Menštruačné poruchy, poruchy prostaty	---
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste aplikácie injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, vrátane zápalu, modrín alebo krvácania	Pyrexia, únava, bolesť, pocit chladu	Rigor, periférny edém	---
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	---	---	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	---

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú gastrointestinálne. Najmä u starších pacientov sa môže vyskytnúť peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy s fatálnym koncom (pozri časť 4.4). Po podaní lieku bola hlásená nauzea, vracanie, hnačka, nadúvanie, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulceratívna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pre používaní). Menej často sa vyskytla gastritída. V spojitosti s liečbou NSAID bol hlásený edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Tak ako u iných NSAID sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky: aseptická meningitída, ktorá sa môže vyskytnúť najmä u pacientov so systémovým lupus erythematosus alebo zmiešanými ochoreniami spojivových tkanív; hematologické reakcie (purpura, aplastická a hemolytická anémia, zriedkavo agranulocytóza a medulárna hypoplázia).

Bulózne reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxická epidermálna nekrolýza (veľmi zriedkavo).

Klinické štúdie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnej

trombotickej príhody (napr. infarktu myokardu alebo mŕtvice) (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

Symptómy predávkovania nie sú známe. Podobné lieky spôsobili gastrointestinálne ťažkosti (vracanie, anorexia, bolesť brucha) a neurologické poruchy (sommelencia, závrat, dezorientácia, bolesť hlavy). Po náhodnom užití alebo podaní nadmernej dávky treba ihneď začať symptomatickú terapiu podľa klinického stavu pacienta.

Dexketoprofén-trometamol môže byť odstránený dialýzou.

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 nesteroidných protizápalových liekov (M01AE).

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku nesteroidných protizápalových liekov súvisí so znížením syntézy prostaglandínov inhibíciou cyklooxygenázy. Predovšetkým je to inhibícia transformácie arachidónovej kyseliny na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, ktoré vytvárajú prostaglandíny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a tiež prostacyklín PGI₂ a tromboxany (TxA₂ a TxB₂). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže navyše ovplyvniť iné mediátory zápalu ako sú kiníny, ktoré pôsobia nepriamo a toto pôsobenie by bolo dodatočné k priamemu účinku.

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie, ktoré sa robili na niekoľkých modeloch bolesti, dokázali účinnú analgetickú aktivitu dexketoprofénu.

Analgetický účinok intramuskulárne a intravenózne podaného dexketoprofénu v manažmente strednej až závažnej bolesti bol skúmaný v niekoľkých chirurgických modeloch bolesti (ortopedické a gynekologicko-brušné chirurgické zákroky), ako aj u svalovo-kostrovej bolesti (model akútnej bolesti v dolnej časti chrbta) a u renálnej koliky.

V uskutočnených štúdiách bol nástup analgetického účinku rýchly a pík analgetického účinku sa dosiahol do prvých 45 minút. Trvanie analgetického účinku po podaní 50 mg dexketoprofénu je zvyčajne 8 hodín.

Klinické štúdie v manažmente pooperačnej bolesti preukázali, že keď sa Dexadol injekčný/infúzny roztok používal v kombinácii s opioidmi, významne znížil spotreba opioidu. V štúdiách pooperačnej bolesti, v ktorých pacienti dostávali morfium pomocou pacientom riadeného analgetického zariadenia, pacienti liečení dexketoprofénom požadovali významne menej morfinu (menej o 30 – 45 %) než pacienti v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní dexketoprofén-trometamolu ľuďom sa maximálna hladina C_{\max} dosiahne v priemere za 20 minút (v rozsahu 10 až 45 minút). Pre jednorazové dávky 25 až 50 mg sa ukázalo, že pri intramuskulárnej aj intravenózne aplikácii je plocha pod krivkou AUC úmerná dávke.

Distribúcia

Rovnako ako u iných liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny (99 %), distribučný objem má strednú hodnotu nižšiu ako 0,25 l/kg. Hodnota distribučného polčasu bola približne 0,35 hod a eliminačného polčasu v rozmedzí 1 – 2,7 hod.

Vo farmakokinetických štúdiách s opakovaným podávaním sa zistilo, že C_{\max} a AUC po poslednom intramuskulárnom alebo intravenóznom podaní sa nelíšili od hodnôt, získaných po jednorazovej dávke, čo ukazuje, že nedochádza k akumulácii lieku.

Biotransformácia a eliminácia

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

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

Starší ľudia

U zdravých starších dobrovoľníkov (65 rokov a starší) bola expozícia významne vyššia než u mladých dobrovoľníkov po jednorazových a opakovaných perorálnych dávkach (do 55 %), zatiaľ čo žiaden štatisticky významný rozdiel nebol v maximálnych koncentráciách a v dobe dosiahnutia maximálnej koncentrácie. Stredný eliminačný polčas bol predĺžený po jednorazovej a opakovaných dávkach (do 48 %) a znížil sa celkový klírens.

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 u zvierat.

Ako bolo zistené pre celú farmakologickú skupinu NSAID, tak aj dexketoprofén môže u zvieracích modelov zmeniť prežívanie embrya a plodu, a to nepriamo toxickým pôsobením na gastrointestinálny trakt gravidných samíc, ako aj priamo ovplyvnením vývinu plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol (96 %)
chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Dexadol injekčný/infúzny roztok sa nesmie miešať v malom objeme (napr. v striekačke) s roztokmi dopamínu, prometazínu, pentazocínu, petidínu alebo hydroxyzínu, pretože to spôsobí vyzrážanie roztoku.

Zriedené roztoky pre infúziu pripravené podľa časti 6.6 sa nesmú miešať s prometazínom alebo

pentazocínom.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po zriedení podľa pokynov uvedených v časti 6.6 je rozriedený roztok chemicky stabilný po dobu 24 hodín, ak je uchovávaný pri teplote 25 °C a dostatočne chránený pred prirodzeným denným svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa má injekčný roztok ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, čas uchovávania a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 – 8 °C v prípade, že sa zriedovanie uskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Ampulky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené farebné ampulky typu I s obsahom 2 ml injekčného/infúzneho roztoku.

Balenie obsahuje: 1, 5, 6, 10, 20, 50 alebo 100 ampuliek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dexadol injekčný/infúzny roztok sa preukázal ako kompatibilný pri zmiešavaní v malých objemoch (napr. v striekačke) s injekčnými roztokmi heparínu, lidokaínu, morfinu a teofylínu.

Pre podanie intravenózneho infúzie sa má obsah jednej ampulky (2 ml) Dexadolu injekčného/infúzneho roztoku rozriediť v objeme 30 až 100 ml fyziologického, glukózového alebo Ringerovho laktátového roztoku. Roztok sa má rozriedovať za aseptických podmienok a chrániť pred prirodzeným denným svetlom (pozri časť 6.3). Rozriedený roztok je číry.

Dexadol injekčný/infúzny roztok rozriedený v objeme 100 ml fyziologického alebo glukózového roztoku sa ukázal byť kompatibilným s týmito liekmi: dopamín, heparín, hydroxyzín, lidokaín, morfin, petidín a teofylín.

Nebola zistená žiadna sorpcia liečiva, keď boli rozriedené roztoky Dexadolu injekčného/infúzneho roztoku skladované v plastických vakoch alebo aplikačných zariadeniach z etylvinylacetátu (EVA), propionátu celulózy (CP), polyetylénu nízkej hustoty (LDPE) a polyvinylchloridu (PVC).

Dexadol injekčný/infúzny roztok je určený len pre jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať, či je číry a bezfarebný: ak sa zistí prítomnosť akýchkoľvek častíc, nesmie sa použiť.

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 Luxembourg
Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0450/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie lieku: 18. októbra 2006

Dátum posledného predĺženie registrácie lieku: 23. apríla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023