

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexadol 25 mg perorálny roztok vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko perorálneho roztoku obsahuje: 25 mg dexketoprofenu ako dexketoprofén-trometamol.

Pomocné látky so známym účinkom

2 g sacharózy a 20 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E 218).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok vo vrecku.

Jemne sfarbený roztok s citrónovou vôňou a sladkou citrónovo-citrusovou chuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá symptomatická liečba akútnej bolesti miernej až strednej intenzity, ako je akútna muskuloskeletálna bolesť, dysmenorea, bolesť zubov.

Tento liek 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:

Na základe charakteru a intenzity bolesti sa zvyčajne odporúča dávka 25 mg dexketoprofenu každých 8 hodín. Celková denná dávka nemá presiahnuť 75 mg.

Tento liek je určený iba na krátkodobú liečbu a liečba musí byť limitovaná dobou pretrvávania symptómov.

Starší pacienti:

Pri starších pacientoch sa odporúča začať liečbu najnižšou dávkou (celková denná dávka 50 mg). Dávku je možné zvýšiť na dávku odporúčanú pre bežnú populáciu, len ak sa zistí, že pacient liek všeobecne dobre znáša.

Vzhľadom na profil možných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4), starší pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Porucha funkcie pečene

Pri pacientoch s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má liečba začať zníženými dávkami (celková denná dávka 50 mg) a pacientov je potrebné starostlivo monitorovať.

Dexketoprofén sa nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Pri pacientoch 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. Dexketoprofén sa nesmie podávať pacientom so stredne závažnou až závažnou renálnou dysfunkciou (klírens kreatinínu \leq 59 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia:

Dexketoprofén nebol študovaný u detí a dospievajúcich. Jeho bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich nebola stanovená a preto tento liek nemajú používať deti a dospievajúci.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Perorálny roztok sa môže užiť priamo z vrečka alebo po zamiešaní celého obsahu do pohára s vodou. Po otvorení vrečka sa musí užiť celý obsah.

Súbežné podávanie s jedlom spomaľuje rýchlosť absorpcie liečiva (pozri Farmakokinetické vlastnosti), preto sa pri akútnej bolesti odporúča užitie lieku najmenej 15 minút pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- pacienti s precitlivosťou na liečivo, na ktorékoľvek iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pacienti, u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID) vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioedém.
- známe fotoalergické alebo fototoxické reakcie počas liečby ketoprofénom alebo fibrátmi.
- pacienti s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou terapiou NSAID.
- pacienti s aktívnym peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním alebo akýmkoľvek gastrointestinálnym krvácaním, ulceráciou alebo perforáciou v anamnéze.
- pacienti s chronickou dyspepsiou.
- pacienti s iným aktívnym krvácaním alebo s poruchami zrážavosti krvi.
- pacienti s Crohnovou chorobou alebo s ulceróznou kolitídou.
- pacienti so závažným zlyhávaním srdca.
- pacienti so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek (klírens kreatinínu \leq 59 ml/min).
- pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 10 – 15).
- pacienti s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami.
- pacienti 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, sa má liek podávať s opatrnosťou.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu dexketoprofénu 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 gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Gastrointestinálna bezpečnosť

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s alebo bez predchádzajúcich varovných symptómov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych udalostí. Ak sa u pacientov užívajúcich dexketoprofén 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 pacientov.

Použitie u starších pacientov: Starší pacienti majú zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). U týchto pacientov sa má liečba začať najnižšou možnou dávkou.

Ako pri 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 dochádza k tráviacim poruchám, najmä ku gastrointestinálnemu krvácaniu.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) v anamnéze, pretože ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

Kombinovaná liečba s ochrannými liečivami (napr. misoprostol 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 starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie) obzvlášť na začiatku liečby.

Opatrnosť je potrebná pri pacientoch, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo liečivá proti zhlukovaniu krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Renálna bezpečnosť

Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Užívanie NSAID môže mať u týchto pacientov 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 pri všetkých NSAID môže sa zvýšiť hladina dusíka močoviny a kreatinínu v plazme. Tak ako pri iných inhibítoroch 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 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 ALT a AST. 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 pre pacientov s hypertenziou a/alebo s mierne závažným až stredne závažným zlyhávaním srdca v anamnéze. Osobitná opatrnosť je potrebná pri pacientoch so srdcovým ochorením v anamnéze, najmä pri tých s predchádzajúcimi epizódami srdcového zlyhania, keďže u nich existuje zvýšené riziko vyvolania srdcového zlyhania, pretože v súvislosti s liečbou s NSAID bola hlásená retencia tekutín a edém.

Klinické skúšania 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.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, chorobami periférnych ciev a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť preto 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 prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov. Užívanie dexketoprofén-trometamolu pacientom, ktorí užívajú iné lieky, ktoré narušujú hemostázu, ako je warfarín alebo iné kumaríny alebo heparíny (pozri časť 4.5) sa preto neodporúča.

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 (pozri časť 4.8). 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.

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 pri pacientoch:

- 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 pečenné 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 dexketoprofenu sa liečba musí ukončiť. V závislosti od príznakov musí byť akýkoľvek medicínsky potrebný postup začatý odbornými zdravotníckymi pracovníkmi.

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

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne príčinou závažných infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. Doteraz nemožno vylúčiť, či NSAID prispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Užívanie dexketoprofenu sa preto v prípade ovčích kiahní neodporúča.

Dexketoprofén sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchami krvotvorby, so systémovým *lupus erythematosus* alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva.

Pri užívaní NSAID liekov je potrebné sa vyhnúť konzumácii alkoholu, pretože to môže zosilniť

vedľajšie účinky liečiva, najmä tie ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

Tento liek môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené), pretože obsahuje metylparahydroxybenzoát (E 218).

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s *diabetes mellitus*.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Nevhodné kombinácie:

- Iné NSAID, (vrátane selektívnych inhibítorov cyklogenázy-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 liečby a pri ukončení liečby dexketoprofenom.
- Metotrexát, užívanie vo vysokých dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších: zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klírensu NSAID všeobecne.
- Hydantoíny a sulfónamidy: toxické účinky týchto liečiv môžu byť zvýšené.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

- Diuretiká, ACE inhibítory, antibakteriálne aminoglykozidy a antagonisty receptorov angiotenzínu II: Dexketoprofén môže znížiť účinok diuretik a antihypertenzívnych liekov. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou renálnej funkcie) môže mať súbežné podávanie liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu 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 a potom v pravidelných intervaloch. Súbežné podávanie Dexadolu a diuretik šetriacich draslík môže viesť ku hyperkaliémii. Je potrebné monitorovanie koncentrácie draslíka v krvi (pozri časť 4.4).
- Metotrexát, užívanie v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň: zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klírensu protizápalovými liečivami všeobecne. Počas prvých týždňov tejto kombinovanej liečby je potrebné týždenné monitorovanie krvného obrazu. Je potrebný zvýšený dohľad nad pacientmi aj s miernou poruchou renálnych funkcií, rovnako ako aj staršími pacientami.
- Pentoxifylín: zvýšené riziko krvácania. Je potrebné zvýšené klinické monitorovanie a častejšia kontrola času krvácania.

- Zidovudín: riziko zvýšenej toxicity v línii červených krviniek 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 NSAID.
- Deriváty sulfonfylmočoviny: NSAID môžu zvyšovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonfylmočoviny vytesnením z väzbových miest na plazmatických proteínoch.

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

- Betablokátoary: liečba 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.
- Mifepriston: existuje teoretické riziko, že inhibítory syntézy prostaglandínov môžu zmeniť účinnosť mifepristonu. Limitované dôkazy naznačujú, že súbežné podávanie NSAID v deň podania prostaglandínu nemá nepriaznivý vplyv na účinky mifepristonu alebo prostaglandínu na cervikálne dozrievanie alebo na kontraktilitu maternice a neznižuje klinickú účinnosť lekárskeho ukončeného tehotenstva.
- Chinolónové antibiotiká: údaje získané zo štúdií na zvieratách naznačujú, 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

Použitie 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 prostaglandínov 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.

Na zvieratách bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov má za následok zvýšenie pre- a post-implantačnej straty a úmrtnia embrya/plodu. Okrem toho bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, pri zvieratách, ktorým bol podávaný inhibítory syntézy prostaglandínov počas organogenetického obdobia (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 zväziť 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 prostaglandínu plod vystaviť:

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

matku a novorodenca na konci gravidity vystaviť:

- možnému predĺženiu doby 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 ľudského mlieka. Jeho použitie je kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Rovnako ako pri iných NSAID, aj užívanie dexketoprofénu môže ovplyvniť plodnosť žien a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. Ženy, ktoré majú problémy s otehotnením, alebo ktoré podstupujú vyšetrenie na neplodnosť, majú zväziť 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 skúšaniach (vo forme tablety) a ich možná súvislosť s dexketoprofén-trometamolom, rovnako nežiaduce účinky hlásené po uvedení Dexadolu perorálneho roztoku vo vrecku na trh, sú uvedené v tabuľke nižšie a sú rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu:

Pretože hodnota C_{max} plazmatických koncentrácií dexketoprofénu v perorálnom roztoku je vyššia ako bolo zistené pre tablety, nemožno vylúčiť možné zvýšené riziko nežiaducich (gastrointestinálnych) účinkov.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ 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		Boleť hlavy, závraty, ospalosť	Parestézia, synkopa	
Poruchy oka				Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie		Tachykardia
Poruchy ciev		Sčervenanie	Hypertenzia	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Bradypnoe	Bronchospazmus, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť a/alebo vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia	Gastritída, zápcha, sucho v ústach, plynatosť	Peptický vred, krvácanie z peptického vredu alebo perforácia peptického vredu (pozri časť 4.4)	Pankreatitída
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			Boleť 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, celkový pocit choroby	Periférny edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Hodnoty testov funkcie pečene mimo normy	

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sa týkajú gastrointestinálneho traktu. Najmä u starších

pacientov sa môže vyskytnúť peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy smrteľné (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). 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 pri 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; a hematologické reakcie (purpura, aplastická a hemolytická anémia a zriedkavo agranulocytóza a medulárna hypoplázia).

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

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (najmä pri vysokých dávkach a dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšeným rizikom 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 vyvolali gastrointestinálne (vracanie, anorexia, bolesť brucha) a neurologické (sommelencia, závraty, dezorientáciu, 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 1 hodiny sa má podať aktívne uhlie.

Dexketoprofén-trometamol sa môže odstrániť 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, ktorá patrí do skupiny nesteroidových protizápalových liekov s analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom (M01AE).

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku nesteroidových protizápalových liekov súvisí s redukciou syntézy prostaglandínov spôsobenou inhibíciou dráhy cyklooxygenázy (COX). Predovšetkým je to inhibícia premeny arachidónovej kyseliny na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, ktoré vytvárajú prostaglandíny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a aj 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 môže dopĺňovať 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 účinné analgetické

pôsobenie dexketoprofenu. V niektorých štúdiách sa zistilo, že analgetický účinok nastupuje 30 minút po podaní. Analgetický účinok pretrváva 4 – 6 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dve bioekvivalenčné štúdie so zdravými dobrovoľníkmi porovnali 25 mg dexketoprofenu v perorálnom roztoku vo vrecku užívaného s vodou a bez vody oproti filmom obaleným tabletám. Porovnanie medzi tabletami a perorálnym roztokom užívaným s vodou s obsahom dexketoprofenu ukázalo, že tieto dve formulácie boli bioekvivalentné z hľadiska celkovej expozície (AUC). Maximálne koncentrácie (C_{max}) boli po perorálnom roztoku približne o 20 % vyššie v porovnaní s tabletou.

Porovnanie medzi tabletami a perorálnym roztokom užívaným bez vody s obsahom dexketoprofenu ukázalo, že obe formulácie boli bioekvivalentné z hľadiska oboch parametrov AUC aj C_{max} .

Absorbcia

Po perorálnom podaní sa dexketopropfen rýchlo absorbuje, maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po 15-20 minútach (rozsah 10 – 75 minút) pri podaní vo forme perorálneho roztoku. Pri užití súčasne s jedlom, sa AUC nemení, avšak C_{max} dexketoprofenu klesá a jeho absorpčná rýchlosť sa spomaľuje (zvyšuje sa t_{max}).

Distribúcia

Hodnota distribučného polčasu dexketoprofenu je 0,35 hodín a hodnota eliminačného polčasu 1,65 hodín. Tak ako pri iných liekoch 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 získaná po poslednej dávke sa nelíši od AUC získanej po podaní jednorazovej dávky, čo dokazuje, že nedochádza k akumulácii liečiva.

Biotransformácia a eliminácia

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

Dexketopropfen sa eliminuje hlavne vo forme glukuronidových konjugátov, 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 u zvierat.

Tak ako bolo zistené pre celú farmakologickú skupinu NSAID, aj dexketopropfen trometamol môže u zvierat spôsobiť zmeny embryu-fetálneho prežitia, a to nepriamo toxickým pôsobením na gastrointestinálny trakt gravidných samíc a priamo na vývin plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycyrizan amónny
neohesperidín-dihydrochalkón
metyl-parahydroxybenzoát (E 218)
sodná soľ sacharínu
sacharóza
makrogol 400
citrónová aróma
povidón K-90
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednodávkové vrecká z laminovanej fólie polyester/hliník/polyetylén s nízkou hustotou. Každé vrecko obsahuje 10 ml perorálneho roztoku.

Každé balenie obsahuje 2, 4, 10 alebo 20 jednodávkových 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0113/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023