

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dexomen 50 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 2 ml sadrži: 50 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofentrometamola). Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 25 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofentrometamola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra i bezbojna otopina.
pH (7,0-8,0)
Osmolalnost (270-328 mOsmol/l)

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje akutne boli umjerenog do teškog intenziteta kada oralna primjena nije prikladna, npr. kod postoperativne boli, bubrežnih kolika i bolova u donjem dijelu leđa.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Odrasli

Preporučena doza je 50 mg svakih 8 do 12 sati. Ako je potrebno, primjena se može ponoviti nakon 6 sati, ali ukupna dnevna doza ne smije prijeći 150 mg.

Dexomen otopina za injekciju/infuziju namijenjena je za kratkotrajnu primjenu, te se liječenje mora ograničiti samo na razdoblje u kojem su prisutni akutni simptomi (ne dulje od dva dana). Bolesnici trebaju prijeći na peroralnu primjenu analgetika čim je to moguće.

Ako je indicirano, u slučaju umjerene do teške postoperativne boli Dexomen otopina za injekciju/infuziju može se uzimati u kombinaciji s opioidnim analgeticima, u dozama preporučenim za odrasle (vidjeti dio 5.1.).

Starije osobe

Općenito nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba. Međutim, zbog fiziološkog slabljenja bubrežne funkcije u starijih osoba, preporučuje se niža doza u slučaju blagog poremećaja bubrežne funkcije: ukupna dnevna doza od 50 mg (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaj funkcije jetre

Ukupna dnevna doza treba biti smanjena na 50 mg kod bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 5 - 9) a jetrenu funkciju treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.4.). Dexomen otopina za injekciju/infuziju se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 10 - 15) (vidjeti dio 4.3.).

Poremećaj funkcije bubrega

Ukupna dnevna doza treba biti smanjena na 50 mg kod bolesnika s blagim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 60 - 89 ml/min) (vidjeti dio 4.4.). Dexomen otopina za injekciju/infuziju se ne smije primjenjivati kod bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Dexomen se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Dexomen otopina za injekciju/infuziju može se primijeniti intramuskularnim ili intravenskim putem:

- Intramuskularna primjena: sadržaj jedne ampule (2 ml) Dexomen otopine za injekciju/infuziju treba primijeniti sporom injekcijom duboko u mišić.
- Intravenska primjena:
 - Intravenska infuzija: razrijeđenu otopinu, pripremljenu kako je opisano u dijelu 6.6., treba dati u sporoj intravenskoj infuziji, u trajanju od 10 do 30 minuta. Otopina uvijek mora biti zaštićena od dnevne svjetlosti.
 - Intravenski bolus: ako je potrebno, sadržaj ampule (2 ml) Dexomen otopine za injekciju/infuziju može se davati sporim intravenskim bolusom, tijekom ne manje od 15 sekundi.

Upute o rukovanju lijekom

Kada se Dexomen otopina za injekciju/infuziju daje intramuskularno ili u obliku intravenskog bolusa, otopinu treba injicirati odmah nakon uzimanja iz obojane ampule (vidjeti dijelove 6.2. i 6.6.)

Za primjenu u obliku intravenske infuzije, otopinu treba aseptički razrijediti i zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti dijelove 6.3. i 6.6.). Za uputu o razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Dexomen otopina za injekciju/infuziju ne smije se primijeniti u sljedećim slučajevima:

- bolesnici preosjetljivi na djelatnu tvar, na bilo koji drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici kod kojih tvari sličnog djelovanja (npr. acetilsalicilatna kiselina ili neki drugi NSAIL-i) izazivaju napadaje astme, bronhospazam, akutni rinitis ili uzrokuju polipe u nosu, urtikariju ili angioneurotski edem
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima
- bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u anamnezi, povezanim s prethodnim liječenjem NSAIL-ima
- bolesnici s aktivnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili bilo kakvom anamnezom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije
- bolesnici s kroničnom dispepsijom
- bolesnici s drugim aktivnim krvarenjem ili hemoragijske poremećaje
- bolesnici s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom
- bolesnici s teškim zatajenjem srca
- bolesnici s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 ml/min)
- bolesnici s teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 10-15)
- bolesnici s hemoragijskom dijatezom i drugim poremećajima koagulacije

- bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine)
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6.).

Dexomen otopina za injekciju/infuziju kontraindicirana je za spinalnu primjenu (intratekalnu ili epiduralnu), zbog sadržaja etanola.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s alergijskim bolestima u anamnezi.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Dexomena s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sustav

Kod svih NSAIL-a u bilo koje vrijeme tijekom liječenja zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije koje mogu biti fatalne, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi. Kada se u bolesnika koji primaju Dexomen pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, liječenje treba odmah prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći pri višim dozama NSAIL-a, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito ako je bio zakompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.), te u starijih osoba.

Starije osobe: U starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava prilikom primjene NSAIL-a, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, koji mogu biti smrtonosni (vidjeti dio 4.2.). Ti bi bolesnici trebali započeti liječenje najnižom mogućom dozom.

Kao i kod svih NSAIL-a, treba utvrditi postoji li ezofagitis, gastritis i/ili peptički ulkus u anamnezi, kako bi se osiguralo da su u potpunosti izliječeni prije početka liječenja deksketoprofenom. Bolesnike s gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnom bolešću u anamnezi potrebno je nadzirati kako bi se utvrdile probavne smetnje, osobito gastrointestinalno krvarenje.

Bolesnicima s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Chronova bolest) NSAIL-e treba davati s oprezom, jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

U tih bolesnika, kao i u onih kod kojih je potrebno istodobno liječenje niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dalje u tekstu i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombinirano liječenje sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Bolesnicima s podacima o gastrointestinalnoj toksičnosti u anamnezi, osobito starijim osobama, treba savjetovati da prijave svaki neobičan abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja.

Preporučuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulansa, kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitnih lijekova poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).

Sigurnost primjene za bubrege

Potrebna je oprez u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Kod tih bolesnika primjena NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, zadržavanja tekućine i edema. Potrebna je oprez u bolesnika koji primaju diuretike ili kod kojih može doći do hipovolemije, zbog povećanog rizika od

nefrotoksičnosti.

Tijekom liječenja je potrebno osigurati primjereni unos tekućine kako bi se prevenirala dehidracija i mogućnost pridružene povećane bubrežne toksičnosti.

Kao i svi NSAIL-i, ovaj lijek može povećati razine uree i kreatinina u plazmi. Kao i drugi inhibitori sinteze prostaglandina, može biti povezan s bubrežnim nuspojavama te dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijskog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutnog zatajenja bubrega.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju poremećaj bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

Sigurnost primjene za jetru

Potreban je oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre. Kao i svi NSAIL-i, može uzrokovati prolazan blagi porast nekih jetrenih parametara, te značajno povećanje AST-a i ALT-a. U slučaju znatnog povećanja vrijednosti navedenih parametara, liječenje se mora prekinuti.

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju poremećaj funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

Sigurnost primjene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

U bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim zatajenjem srca u anamnezi potrebni su odgovarajući nadzor i savjetovanje. Poseban oprez potreban je u bolesnika sa srčanim bolestima u anamnezi, osobito onih koji su već imali epizode zatajivanja srca, jer kod njih postoji povećan rizik od nastanka zatajivanja srca i jer su kod njih zabilježeni zadržavanje tekućine i edem povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da uporaba nekih NSAIL-a (osobito kod visokih doza i dugotrajne primjene) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka da bi se mogao isključiti takav rizik kod primjene deksketoprofena.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti deksketoprofenom samo nakon pažljivog razmatranja. Temeljito razmatranje također je potrebno prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem).

Svi neselektivni NSAIL-i mogu inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja putem inhibicije sinteze prostaglandina. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima promatrana je istodobna primjena deksketoprofena i profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina u postoperativnom razdoblju te nije primijećen učinak na parametre koagulacije. Ipak, bolesnike koji primaju lijekove koji interferiraju s hemostazom, poput varfarina, drugih kumarina ili heparina, treba pomno nadzirati u slučaju primjene deksketoprofena (vidjeti dio 4.5.).

U starijih je bolesnika veća vjerojatnost da imaju oštećenu kardiovaskularnu funkciju (vidjeti dio 4.2.).

Kožne reakcije

Vrlo rijetko su uz primjenu NSAIL-a zabilježene ozbiljne kožne reakcije (od kojih neke sa smrtnim ishodom) uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je najveći rizik od takvih reakcija na samom početku liječenja, jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili bilo kojega drugog znaka preosjetljivosti potrebno je prekinuti primjenu Dexomen otopine za injekciju/infuziju.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Deksketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se ovaj lijek primjenjuje za

ublažavanje bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Ostale informacije

Poseban oprez potreban je kod bolesnika:

- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- s dehidracijom
- odmah nakon velikog operativnog zahvata.

U vrlo rijetkim slučajevima su zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (primjerice anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti na prve znakove teških reakcija preosjetljivosti nakon uzimanja Dexomena. Specijalizirano zdravstveno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Bolesnici s astmom u kombinaciji s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom imaju viši rizik od alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAIL-e u odnosu na ostalu populaciju. Primjena ovog lijeka može uzrokovati napade astme ili bronhospazam, osobito kod osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL-e (vidjeti dio 4.3.).

Iznimno, infekcija vodenim kozicama može biti uzrok pojavi ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Zasad se ne može isključiti mogućnost da NSAIL-i pridonose pogoršanju infekcije. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu Dexomena u slučaju vodenih kozica.

Dexomen otopinu za injekciju/infuziju treba davati uz oprez bolesnicima koji boluju od hematopoetskih poremećaja, sistemskog eritemskog lupusa ili miješane bolesti vezivnog tkiva.

Kao i drugi NSAIL-i, deksketoprofen može prikriti simptome infektivnih bolesti. U izoliranim slučajevima opisano je pogoršanje infekcija mekih tkiva, vremenski povezano s primjenom NSAIL-a. Bolesnicima se savjetuje da se odmah obrate liječniku, ako se tijekom liječenja pojave ili pogoršaju znaci bakterijske infekcije.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži do 200 mg alkohola (etanola) u jednoj ampuli od 2 ml, što odgovara 3 mg/kg/doza (10% w/v). Količina u jednoj ampuli (2 ml) ovog lijeka odgovara 5 ml piva ili 2 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Sigurna primjena u djece i adolescenata nije ustanovljena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije vrijede za NSAIL-e općenito:

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- **Drugi NSAIL-i, uključujući visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan):** istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može zbog sinergijskog djelovanja povećati rizik nastanka gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.
- **Antikoagulansi:** NSAIL-i mogu pojačati djelovanje antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4.), zbog snažnog vezanja deksketoprofena na proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita te oštećenja gastroduodenalne sluznice. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko praćenje i kontrole laboratorijskih nalaza.

- **Heparini:** povećan rizik od krvarenja (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice). Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko praćenje i kontrole laboratorijskih nalaza.
- **Kortikosteroidi:** postoji povećan rizik nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.).
- **Litij** (opisan u kombinaciji s nekoliko NSAIL-a): NSAIL-i povećavaju razinu litija u krvi, koja može doseći toksične vrijednosti (smanjeno bubrežno izlučivanje litija). Potrebno je pratiti razinu litija u serumu kod započinjanja, prilagođavanja i prestanka liječenja deksketoprofenom.
- **Metotreksat korišten u dozama od 15 mg/tjedan ili višim:** povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenja bubrežnog klirensa općenito uzrokovanog NSAIL-ima.
- **Hidantoini i sulfonamidi:** toksični učinci tih lijekova mogu se povećati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

- **Diuretici, ACE inhibitori, aminoglikozidni antibiotici i antagonisti receptora angiotenzina II:** deksketoprofen može smanjiti djelovanje diuretika i antihipertenziva. U nekih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega) istodobna primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aminoglikozidnih antibiotika može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, koje je obično reverzibilno. U slučaju kombiniranog propisivanja deksketoprofena i diuretika, bolesnik mora biti odgovarajuće hidriran, te je potrebno pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja (vidjeti dio 4.4.).
- **Metotreksat pri dozama nižim od 15 mg/tjedan:** povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjena bubrežnog klirensa uzrokovanog općenito protuupalnim lijekovima. Potrebne su tjedne kontrole krvne slike tijekom prvih tjedana primjene ove kombinacije, te pojačan nadzor ako postoji čak i blagi poremećaj bubrežne funkcije, te u starijih osoba.
- **Pentoksifilin:** povećan rizik od krvarenja. Pojačati kliničko praćenje i češće kontrolirati vrijeme krvarenja.
- **Zidovudin:** rizik od povećane toksičnosti za eritrocite zbog djelovanja na retikulocite, što dovodi do teške anemije unutar tjedan dana nakon početka liječenja s NSAIL-om. Kontrolirati kompletnu krvnu sliku i broj retikulocita jedan do dva tjedna nakon početka liječenja NSAIL-ima.
- **Sulfonilureje:** NSAIL-i mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilureja istiskivanjem s mjesta vezanja za proteine plazme.

Kombinacije koje treba razmotriti:

- **Beta-blokatori:** liječenje NSAIL-ima može smanjiti njihovo antihipertenzivno djelovanje zbog inhibicije sinteze prostaglandina.
- **Ciklosporin i takrolimus:** nefrotoksičnost može biti povećana kod istodobne primjene s NSAIL-ima, zbog djelovanja posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tijekom kombiniranog liječenja mora se kontrolirati bubrežna funkcija.
- **Trombolitici:** povećan rizik od krvarenja.
- **Antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):** povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

- **Probenecid:** koncentracije deksketoprofena u plazmi mogu se povećati. Mogući uzrok ove interakcije mogu biti inhibitorni mehanizam na mjestima bubrežnoga tubularnog izlučivanja i glukuronske konjugacije, te zahtijeva prilagodbu doze deksketoprofena.
 - **Srčani glikozidi:** NSAIL-i mogu povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
 - **Mifepriston:** postoji teoretski rizik da bi inhibitori sintetaze prostaglandina mogli smanjiti djelotvornost mifepristona, NSAIL-i se ne bi trebali uzimati 8-12 dana nakon primjene mifepristona.
- Kinolonski antibiotici:** podaci dobiveni na životinjama pokazuju da visoke doze kinolona u kombinaciji s NSAIL-ima mogu povećati rizik od pojave konvulzija.
- **Tenofovir:** istodobna primjena s NSAIL-om može povisiti ureu u plazmi i kreatinin, bubrežnu funkciju treba nadzirati kako bi se kontrolirao mogući sinergijski učinak na bubrežnu funkciju.
 - **Deferasiroks:** istodobna primjena s NSAIL-ima može povisiti rizik gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pomno kliničko praćenje kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima.
 - **Pemetreksed:** istodobna primjena s NSAIL-ima može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, stoga je potreban oprez kada se daju visoke doze NSAIL-a. U bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min), istodobnu primjenu pemetrekseda s dozama NSAIL-a treba izbjegavati 2 dana prije i 2 dana nakon primjene pemetrekseda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Dexomen otopina za injekciju /infuziju kontraindicirana je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija povećavaju zabrinutost zbog povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1%, na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. U životinja je dokazano da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i embrio-fetalne smrtnosti.

Dodatno, kod životinja kojima je dan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogenetskog razdoblja uočena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne. Unatoč tome, ispitivanja deksketoprofena na životinjama nisu dokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena deksketoprofena može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, bilo je izvještaja o konstrikciji arterijskog voda (*ductus arteriosus*) nakon primjene u drugom tromjesečju, od kojih je većina prestala nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće deksketoprofen ne treba koristiti, osim u slučajevima kad je to zaista nužno. Ako deksketoprofen koristi žena koja pokušava začeti, ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza bi trebala biti što je moguće manja, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Antenatalno praćenje oligohidramnija i konstrikcije arterijskog voda potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja deksketoprofenu tijekom nekoliko dana, počevši od 20. tjedna trudnoće nadalje. Ako se pronade oligohidramnij ili konstrikcija arterijskog voda, potrebno je prekinuti liječenje deksketoprofenom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenom konstrikcijom/zatvaranjem arterijskog voda (*ductus arteriosus*) i plućnom hipertenzijom);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinak inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već pri vrlo malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deksketoprofen u majčino mlijeko. Dexomen je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Primjena Dexomena, kao i drugih NSAIL-a, može smanjiti plodnost žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje imaju teškoća sa začećem ili koje prolaze pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene deksketoprofena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dexomen otopina za injekciju/infuziju može imati blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, zbog moguće pojave omaglice, pospanosti ili zamagljenog vida.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s deksketoprofenom u kliničkim ispitivanjima, te nuspojave prijavljene nakon stavljanja Dexomen 50 mg/2 ml otopine za injekciju/infuziju u promet, navedene su u tablici, klasificirane prema organskim sustavima i poredane po učestalosti:

ORGANSKI SUSTAV	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	---	Anemija	---	Neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	---	---	Laringealni edem	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	---	---	Hiperglikemija, hipoglikemija, hipertrigliceridemija, anoreksija	---
Psihijatrijski poremećaji	---	Nesanica	---	---
Poremećaji živčanog sustava	---	Glavobolja, omaglica, somnolencija	Parestezije, sinkopa	---
Poremećaji oka	---	Zamagljen vid	---	---

Poremećaji uha i labirinta	---	---	Tinitus	---
Srčani poremećaji	---	---	Ekstrasistole, tahikardija	---
Krvožilni poremećaji	---	Hipotenzija, navale crvenila	Hipertenzija, površni tromboflebitis	---
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	---	---	Bradipneja	Bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	Abdominalna bol, dispepsija, proljev, konstipacija, hematemeza, suha usta	Peptički ulkus, krvarenje iz peptičkog ulkusa ili perforacija peptičkog ulkusa (vidjeti dio 4.4.)	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	---	---	hepatocelularna oštećenja	---
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	---	Dermatitis, pruritus, osip, pojačano znojenje	Urtikarija, akne	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angoioedem, edem lica, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	---	---	Ukočenost mišića, ukočenost zglobova, bol u leđima	---
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	---	---	Akutno zatajenje bubrega, poliurija, bolovi bubrega, ketonurija, proteinurija	Nefritis ili nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	---	---	Poremećaji menstrualnog ciklusa, poremećaji prostate	---

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, uključujući upalu, nastanak modrice ili krvarenje	Povišena tjelesna temperatura, umor, bol, osjećaj hladnoće	Tresavica, periferni edem	---
Pretrage	—	—	Abnormalni nalazi jetrene funkcije	—

Najčešće zapaženi štetni događaji su gastrointestinalne prirode. Opisana je pojava peptičkih ulkusa, perforacija ili gastrointestinalnog krvarenja, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). S manjom učestalošću je zabilježen gastritis. Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Kao i kod drugih NSAIL-a, mogu se javiti sljedeće nuspojave: aseptični meningitis, koji se pretežno javlja u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom ili miješanom bolesti vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija, a rijetko agranulocitoza i medularna hipoplazija).

Bulozne reakcije uključujući Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu mogu se javiti vrlo rijetko.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da uporaba nekih NSAIL-a (osobito kod visokih doza i dugotrajna liječenja) može biti povezana s malo povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije poznata simptomatologija nakon predoziranja. Slični lijekovi izazvali su gastrointestinalne (povraćanje, anoreksija, abdominalna bol) i neurološke (sommelencija, vrtoglavica, dezorijentiranost, glavobolja) poremećaje.

Ako se lijek uzme zabunom ili se uzme prevelika doza, treba odmah započeti simptomatsko liječenje prema kliničkom stanju bolesnika.

Deksketoprofen se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE17

Deksketoprofentrometamol je trometaminska sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima, koji pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (M01AE).

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom puta ciklooksigenaze. Odnosno, dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperoksidge, PGG₂ i PGH₂, koji stvaraju prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} i PGD₂, te ujedno prostaciklin PGI₂ i tromboksane (TxA₂ i TxB₂). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi neizravno zahvatiti druge upalne medijatore, poput kinina, s dodatnim učinkom.

Farmakodinamički učinci

Deksketoprofen se pokazao kao inhibitor aktivnosti COX-1 i COX-2 u pokusima na životinjama i ljudima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena na nekoliko modela boli pokazala su učinkovito analgetsko djelovanje deksketoprofena.

Analgetska učinkovitost intramuskularnog i intravenskog deksketoprofena u liječenju umjerene do teške boli ispitana je na nekoliko modela kirurške boli (ortopedska i ginekološka/abdominalna kirurgija), na modelu mišićno-koštane boli (model akutne boli donjeg dijela leđa) te bubrežnih kolika.

U provedenim je ispitivanjima početak analgetskog učinka bio brz, a maksimalno analgetsko djelovanje potignuto je tijekom prvih 45 minuta nakon primjene. Trajanje analgetskog učinka nakon primjene 50 mg deksketoprofena obično je 8 sati.

Klinička ispitivanja liječenja postoperativne boli pokazala su da je primjena Dexomen otopine za injekciju/infuziju u kombinaciji s opioidima, značajno smanjila potrošnju opioida. U ispitivanjima postoperativne boli u kojima su bolesnici dobivali morfij putem aparata za analgeziju koju kontrolira bolesnik, bolesnici liječeni deksketoprofenom trebali su značajno manje morfija (30 do 45% manje) nego bolesnici u placebo skupini.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene deksketoprofentrometamola, vršne koncentracije u ljudi postižu se za 20 minuta (od 10 do 45 minuta). Pokazalo se da je površina ispod krivulje nakon intramuskularne i intravenske primjene jednokratne doze od 25 do 50 mg, proporcionalna dozi.

Distribucija

Kao i kod drugih lijekova koji se većim dijelom vežu za proteine u plazmi (99%), i njegov je srednji volumen distribucije manji od 0,25 l/kg. Poluvrijeme distribucije je oko 0,35 sati dok je poluvrijeme eliminacije bilo od 1 – 2,7 sati.

U farmakokinetičkim ispitivanjima višekratnih doza, zapaženo je se C_{max} i AUC nakon posljednje intramuskularne ili intravenske primjene ne razlikuju od onih nakon jednokratne doze, što pokazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon primjene deksketoprofentrometamola u urinu se nađe samo S-(+) enantiomer, što pokazuje da u čovjeka nema pretvorbe u R(-) enantiomer.

Glavni put eliminacije deksketoprofena je glukuronidacija i potom izlučivanje putem bubrega.

Starije osobe

U zdravih starijih osoba (65 godina i starijih), izloženost lijeku nakon jednokratnih i ponovljenih oralnih doza značajno je veća nego kod mladih dobrovoljaca (do 55%), dok nema statistički značajne razlike u vršnim koncentracijama i vremenu do postizanja vršnih koncentracija. Poluvrijeme eliminacije produljeno je nakon jednokratnih i ponovljenih doza (do 48%) a ukupni klirens je smanjen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i imunofarmakologije. Doze pri kojoj nisu zapaženi štetni učinci u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na majmunima bile su 2 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi. Kod majmuna, glavni uočeni štetni učinci kod visokih doza bili su krv u stolici, smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini i, pri najvišoj dozi, erozivne gastrointestinalne lezije i ulkusi. Ovi učinci su se pojavili pri dozama koje su 14-18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi.

Ispitivanja kancerogenog potencijala u životinja nisu provedena.

Kao što je utvrđeno za cijelu skupinu NSAIL-a, tako i deksketoprofen može dovesti do promjena embrio-fetalnog preživljenja na životinjskim modelima, djelujući indirektno na gastrointestinalnu toksičnost kod trudnih majki i direktno na razvoj fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

etanol (96 postotni)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Dexomen otopina za injekciju/infuziju ne smije se miješati u malom volumenu (primjerice u štrcaljki) s otopinama dopamina, prometazina, pentazocina, petidina ili hidroksizina, jer će to dovesti do precipitacije otopine.

Razrijeđena otopina za infuziju, koja se priprema kao što je opisano u dijelu 6.6. ne smije se miješati s prometazinom ili pentazocinom.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

Otopina razrijeđena prema uputama u dijelu 6.6. pokazala se kemijski stabilnom tijekom 24 sata, uz primjerenu zaštitu od dnevnog svjetla i čuvanje na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim kada je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validirano aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati ampule u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za čuvanje lijeka nakon razrjeđivanja, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Obojane ampule od stakla tipa I sadrže 2 ml otopine za injekciju/infuziju.

Veličina pakiranja: 5 ampula u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pokazalo se da je Dexomen otopina za injekciju/infuziju kompatibilna ako se u malim volumenima (na primjer u štrcaljki) miješa s injektabilnim otopinama heparina, lidokaina, morfina i teofilina.

Za primjenu u obliku intravenske infuzije, sadržaj jedne ampule (2 ml) Dexomen otopine za injekciju/infuziju treba razrijediti u 30 do 100 ml fiziološke otopine, glukoze ili Ringerove otopine. Otopinu treba razrijediti aseptički i zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti i dio 6.3.). Razrijeđena otopina je bistra.

Dexomen otopina za injekciju/infuziju, razrijeđena u 100 ml fiziološke otopine ili glukoze pokazala se kompatibilna sa sljedećim lijekovima: dopamin, heparin, hidroksizin, lidokain, morfin, petidin i teofilin.

Nije primijećena sorpcija djelatne tvari kada se razrijeđena otopina Dexomen otopine za injekciju/infuziju čuva u plastičnim vrećicama ili kada je pribor za primjenu lijeka načinjen od etilvinilacetata (EVA), celuloza propionata (CP), polietilena niske gustoće (LDPE) i polivinilklorida (PVC).

Dexomen otopina za injekciju/infuziju je samo za jednokratnu primjenu, a neiskorišteni lijek treba ukloniti. Prije primjene otopinu treba vizualno provjeriti kako bi bili sigurni da je bistra i bezbojna: ne smije se koristiti ako se primijete čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Horvatova 80/A
10 020 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-013277039

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipanj 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. lipanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. svibnja 2023.