

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă a 2 ml conține dexketoprofen 50mg (sub formă de dexketoprofen trometamol).

Fiecare ml de soluție conține dexketoprofen 25mg (sub formă de dexketoprofen trometamol).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține alcool etilic (96%) 100 mg și sodiu 0,08 mmoli.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră, lipsită de particule vizibile.

pH: (6,5 - 8,5)

Osmolalitate: (270-330 mOsmol/kg)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerii acute de intensitate moderată până la severă, în cazul în care administrarea orală nu este indicată, cum sunt durerea postoperatorie, colica renală și lombalgiile.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat în administrarea pe termen scurt iar tratamentul trebuie să se limiteze la perioada simptomatică acută (nu va depăși două zile). Pacienții trebuie trecuți la tratament analgezic oral când este posibil.

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

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

Insuficiență hepatică

Doza zilnică totală trebuie redusă la 50 mg la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre medie (scor Child-Pugh 5 - 9) și funcția hepatică trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.4). Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă, nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 -15) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Doza zilnică totală trebuie redusă la 50 mg în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml / min) (vezi pct. 4.4). Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei <50 ml / min) (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu au fost stabilite și de aceea medicamentul nu se va utiliza la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă poate fi administrat pe cale intramusculară sau intravenoasă:

- Administrare intramusculară: conținutul unei fiole (2 ml) de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrată prin injecție lentă profund intramuscular.
- Administrare intravenoasă:
 - Perfuzie intravenoasă: soluția diluată, preparată în modul descris la pct. 6.6, trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă lentă, cu durata cuprinsă între 10 - 30 min. Soluția trebuie protejată permanent de lumină.
 - Bolus intravenos: la nevoie, conținutul unei fiole (2 ml) de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat ca bolus intravenos lent în interval de minimum 15 secunde.

Instrucțiuni de manipulare a medicamentului:

În cazul în care Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml este administrat intramuscular sau în bolus intravenos, soluția trebuie injectată imediat după extragerea sa din fiola colorată (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrare ca perfuzie intravenoasă, soluția trebuie diluată aseptice și protejată de lumina naturală (vezi și pct. 6.3 și 6.6).

4.3 Contraindicații

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- pacienți la care substanțe cu acțiune similară (de exemplu acid acetilsalicilic și alte AINS) declanșează crize de astm bronșic, bronhospasm, rinită acută sau provoacă polipi nazali, urticarie sau angioedem.
- pacienți care au sau cu suspiciune de ulcer peptic activ/hemoragie activă sau cu antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerări sau sângerare dovedită) sau dispepsie cronică.
- pacienți care au hemoragie gastrointestinală sau altă sângerare activă sau tulburări de sângerare.
- pacienți cu antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală, legată de un tratament anterior cu AINS.
- pacienți cu boală Crohn sau colită ulcerativă.
- pacienți cu antecedente de astm bronșic.
- pacienți cu insuficiență cardiacă severă.
- pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min).
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 - 15).
- pacienți cu diateză hemoragică și alte tulburări de coagulare.
- în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și în perioada alăptării (vezi pct. 4.6).
- pentru administrare neuroaxială (intratecală sau epidurală) din cauza conținutului său în alcool etilic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost stabilită siguranța utilizării la copii și adolescenți.

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

Utilizarea de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, trebuie evitată.

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

S-a raportat apariția de hemoragie, ulcerări sau perforație gastrointestinală, care pot fi letale, în cazul tuturor AINS în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastrointestinale grave. În cazul apariției hemoragiei sau ulcerării gastrointestinale la pacienții cărora li se administrează Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml, tratamentul trebuie întrerupt.

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

Vârstnici: Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastrointestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Similar tuturor AINS, trebuie căutat orice antecedent de esofagită, gastrită și/sau boală ulceroasă pentru a garanta vindecarea totală înainte de începerea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. Pacienții cu simptome gastrointestinale sau antecedente de afecțiuni gastrointestinale trebuie monitorizați pentru tulburări digestive, în special hemoragie gastrointestinală.

Pentru acești pacienți, trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente gastro-protectoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

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

Este recomandată precauție la pacienții care utilizează medicații concomitente care ar putea crește riscul de ulcerare sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii cu administrare pe cale orală, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină sau medicamentele antiplachetare precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5). Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și pot prelungi timpul de sângerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol și de doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost evaluată în studii clinice controlate și nu s-a înregistrat un efect asupra parametrilor coagulării. Cu toate acestea, pacienții care utilizează terapie care interferează cu hemostaza, cum este warfarina sau alte cumarinice sau heparine, trebuie monitorizați cu atenție dacă se administrează dexketoprofen trometamol (vezi pct. 4.5).

Sunt necesare recomandări și monitorizare adecvată la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară spre moderată, deoarece s-a raportat apariția retenției de lichide și edemului în asocieră cu tratamentul cu AINS.

Datele din studiile clinice și epidemiologice sugerează faptul că utilizarea anumitor AINS (mai ales la doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) poate fi asociată cu o creștere mică a riscului de evenimente trombotice (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Nu există date suficiente pentru a exclude un astfel de risc pentru dexketoprofen trometamol.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, afecțiuni cardiace ischemice diagnosticate, afecțiuni arteriale periferice și/sau afecțiuni cerebrovasculare trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol doar după o analiză atentă. O analiză similară trebuie făcută înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru boală cardiovasculară (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică, în asocieră cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par să fie cu cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul terapiei: debutul reacției producându-se, în majoritatea cazurilor, în timpul primei luni de tratament. Administrarea de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml trebuie întreruptă în cazul primei apariții a erupției cutanate, leziunilor de mucoasă sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

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

Similar altor AINS, poate provoca creșteri tranzitorii mici ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale AST și ALT. În cazul unei creșteri semnificative a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, precum și la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă. La acești pacienți, utilizarea de AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, la retenție de lichide și edem. Este necesară, de asemenea, precauție la pacienții care utilizează tratament diuretic sau la cei la care se poate instala hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate. Este necesară precauție specială la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiacă, mai ales la cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă, deoarece există un risc crescut de declanșare a insuficienței cardiace.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să manifeste insuficiență renală, insuficiență cardiacă sau hepatică (vezi pct. 4.2).

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

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

Similar altor AINS, utilizarea de dexketoprofen trometamol poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandată femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care efectuează investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de dexketoprofen trometamol. Dexketoprofenul nu trebuie utilizat în primul și al doilea trimestru de sarcină decât dacă este strict necesar.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța utilizării la copii și adolescenți.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic este „lipsit de sodiu”.

Acest medicament conține alcool (etanol) 12,4 vol %, adică până la 200mg per doză, echivalent cu 5ml de bere sau 2,08 ml de vin per doză.

Poate fi dăunător persoanelor cu etilism.

Acest lucru trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut cum sunt pacienții cu afecțiuni hepatice sau epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni se aplică medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în general:

Asocieri nerecomandate:

- Alte AINS, inclusiv doze mari de salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea asociată a mai multor AINS poate crește riscul de ulcere gastrointestinale și de hemoragie, printr-un efect sinergic.

- Anticoagulante: AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4), din cauza legării crescute de proteinele plasmatică a dexketoprofenului și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastroduodenale. Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a analizelor de laborator.

- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale). Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a valorilor de laborator.

- Corticosteroizi: risc crescut de ulcerăție sau hemoragie gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

- Litiu (descrișă cu mai multe AINS): AINS cresc concentrația de litiu în sânge, care poate atinge valori toxice (eliminare renală a litiului scăzută). Prin urmare, se impune monitorizarea acestui parametru în timpul inițierii, ajustării și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.

- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea eliminării sale renale de către agenți antiinflamatori, în general.

- Hidantoine și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot fi crescute.

Asocieri care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ECA, antibacteriene aminoglicozidice și antagoniști ai receptorului de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu insuficiență renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă de agenți inhibitori ai ciclooxigenazei și inhibitori ECA, antagoniști ai receptorului de angiotensină II sau antibacteriene aminoglicozidice poate avea drept efect deteriorarea ulterioară a funcției renale, care este, de obicei, reversibilă. În cazul administrării în asociere a dexketoprofenului cu un diuretic, este esențial ca pacientului să i se asigure o hidratare corespunzătoare, iar funcția renală să fie monitorizată la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

- Metotrexat, utilizat la doze mai mici de 15 mg/săptămână: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului său renal de către medicamente antiinflamatorii, în general. Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în primele săptămâni ale asocierii. Intensificarea monitorizării în cazul alterării fie și ușoare a funcției renale, precum și la vârstnici.

- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică și verificarea mai frecventă a timpului de sângere.

- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiune asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.

- Sulfonilureice: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor prin deplasarea acestora de pe locurile de legare de proteinele plasmatică.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

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

- Ciclosporină și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrototoxic, prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei asociate, trebuie monitorizată funcția renală.
- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.
- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): creșterea riscului de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofenului poate fi crescută; această interacțiune se poate datora inhibării secreției tubulare renale și glucuronoconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația de glicozide plasmatice.
- Mifepristonă: din cauza unui risc teoretic ca inhibitorii prostaglandin-sintetazei să afecteze eficiența mifepristonei, AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă.
- Antibiotice chinolonice: Testele la animale arată că dozele mari de quinolonă asociate cu AINS pot crește riscul apariției convulsiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă este contraindicat în timpul trimestrului trei de sarcină și în alăptare (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice arată creșterea riscului de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în primele luni de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit că duce la creșterea pierderii sarcinii pre- și post-implantare și a mortalității embriofetale. În plus, s-a raportat creșterea incidenței în cazul diverselor malformații inclusiv cardiovasculare la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul organogenezei. Cu toate acestea, studiile la animale cu dexketoprofen trometamol nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofenul trometamol nu trebuie administrat decât dacă este strict necesar. Dacă se utilizează dexketoprofen trometamol de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

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

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligo-hidroamnios;

mama și nou-născutul, la finalul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care apare chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, ducând la travaliu întârziat sau prelungit.

Fertilitatea

Utilizarea de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2 ml poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandată femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care efectuează investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de dexketoprofen.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul se excretă în laptele uman. Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2 ml este contraindicat în perioada alăptării (vezi pct. 4.3).

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

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza posibilității apariției stării de amețală sau de somnolență.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt enumerate mai jos, în concordanță cu clasificarea MedDRA în funcție de sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

țã sunt definite

CLASIFICARE PE SISTEME ȘI ORGANE	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	---	Anemie	---	Neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	---	---	Edem laringian	Reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	---	---	Hiperglicemie, hipoglicemie, hipertrigliceridemie, anorexie	---
Tulburări psihice	---	Insomnie	---	---
Tulburări ale sistemului nervos	---	Cefalee, amețeli, somnolență	Parestezii, sincopă	---
Tulburări oculare	---	Vedere încețoșată	---	---
Tulburări acustice și vestibulare	---	---	Tinitus	---
Tulburări cardiace	---	---	Extrasistole, tahicardie	---

Tulburări vasculare	---	Hipotensiune arterială, hiperemie facială	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	---
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	---	---	Bradipnee	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Durere abdominală, dispepsie, diaree, constipație, hematemeză, xerostomie	Ulcer peptic, hemoragie de cauză ulceroasă sau ulcer peptic perforat (vezi pct. 4.4)	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	---	---	Hepatită, icter	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	---	Dermitită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hipersudorație	Urticarie, acnee	Sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), angioedem, edem facial, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	---	---	Rigiditate musculară, rigiditate articulară, crampă musculară, durere lombară	---
Tulburări renale și ale căilor urinare	---	---	Insuficiență renală acută, poliurie, durere renală, cetonurie, proteinurie	Nefrită sau sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului	---	---	Tulburări menstruale, tulburări prostatice	---
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării, reacție la locul injectării incluzând inflamație, echimoze sau hemoragie	Febră, fatigabilitate, durere, senzație de frig	Frisoane, edem periferic	---
Investigații diagnostice	---	---	Teste funcționale hepatice anormale	---

Gastrointestinal: Cele mai frecvent observate evenimente adverse sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforație sau hemoragie gastrointestinală, uneori letale, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie,

durere abdominală, melenă, hematemă, stomatită ulceroasă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita. Edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul AINS.

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologia în cazul supradozării nu este cunoscută. Medicamente similare au determinat tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) și neurologice (somnia, vertij, dezorientare, cefalee).

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

Dexketoprofen trometamol poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați de acid propionic, cod ATC: M01AE17.

Mecanism de acțiune

Dexketoprofen trometamol este sarea de trometamină a acidului S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionic, un medicament analgezic, antipiretic și antiinflamator, din clasa medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (M01AE).

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxigenazei. Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxanii (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatorii ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se poate adăuga acțiunii directe.

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitatea clinică

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

Eficacitatea analgezică a dexketoprofenului trometamol administrat intramuscular și intravenos în managementul durerii moderate spre severă a fost investigată pe mai multe modele de durere chirurgicală (chirurgie ortopedică și ginecologică/abdominală) precum și de durere musculo-scheletică (model cu durere lombară acută) și colică renală.

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

Studiile clinice cu management-ul durerii postoperatorii au demonstrat faptul că dexketoprofen trometamol utilizat în combinație cu opioizii a redus semnificativ consumul de opioide. În studiile pentru durere postoperatorie în care pacienților li s-a administrat morfină cu ajutorul unui dispozitiv de analgezie controlat de pacient, pacienții tratați cu dexketoprofen au necesitat semnificativ mai puțină morfină (cu 30-45% mai puțin) decât pacienții din lotul placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la oameni, concentrațiile maxime se ating la 20 de minute (între 10 și 45 min). Pentru doze unice de 25 mg până la 50 mg aria de sub curbă s-a dovedit a fi proporțională cu doza, după administrarea atât intramusculară și intravenoasă.

În studii farmacocinetice cu doze multiple, s-a observat că C_{max} și ASC după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă nu au fost diferite față de cele obținute după o singură doză, indicând faptul că nu apare acumularea medicamentului.

Similar altor substanțe active care se leagă în procent mare de proteinele plasmatică (99%), volumul de distribuție are o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică al distribuției a fost de aproximativ 0.35 h și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 1 - 2,7 ore.

Metabolizare

Calea de eliminare principală pentru dexketoprofen este glucuronoconjugarea urmată de excreția renală.

Eliminare

După administrarea de dexketoprofen trometamol, numai enantiomerul S-(+) este detectat în urină, demonstrând că la oameni nu apare o conversie la enantiomerul R-(-).

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate a dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și de imunofarmacologie nu au evidențiat vreun pericol anume pentru om. Studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șoareci și maimuțe au evidențiat un nivel de niciun efect advers observat (NOAEL) de 3 mg/kg/zi. Principalul efect advers observat la doze mari a fost reprezentat de ulcerațiile gastrointestinale, în mod proporțional cu doza.

Așa cum a fost identificat pentru toată clasă farmacologică de AINS, dexketoprofen trometamol poate provoca modificări ale supraviețuirii embrio-fetale la modele animale, atât în mod indirect, prin intermediul toxicității gastrointestinale la mamele gravide cât și în mod direct asupra dezvoltării fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool etilic (96%)
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-lui)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat în volum mic (de exemplu într-o seringă) cu soluții de dopamină, prometazină, pentazocină, petidină sau hidroxizină, deoarece acest lucru va duce la precipitarea soluției.

Soluțiile diluate pentru perfuzie obținute în modul descris la punctul 6.6, nu trebuie amestecate cu prometazină sau pentazocină.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise: 4 ani

După diluare:
Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată după diluție până la 24 ore dacă se păstrează sub 25°C și protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de depozitare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole brune din sticlă tip I, prevăzute cu inel de rupere, conținând 2 ml de soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutii conținând: 5, 10 fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă conținutul unei fiole (2 ml) de Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat într-un volum de 30 - 100 ml de ser fiziologic, soluție de glucoză sau Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și protejată de lumină (vezi, de asemenea, pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

Dexketoprofen Rompharm 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă este de numai pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie îndepărtată. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru a se asigura că este limpede și incoloră: nu trebuie utilizată în cazul observării de particule.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.,
Str. Eroilor 1A, Otopeni, Ilfov, 075100, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6903/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2014