

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DEXKETOPROFEN KALCEKS, 50 mg/2 ml, rastvor za injekciju/infuziju

INN: *deksketoprofen*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži 25 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofen trometamola).

Jedna ampula od 2 ml sadrži: 50 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofen trometamola).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna ampula sadrži 200 mg etanola (96 %) i 8 mg natrijum hlorida.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar i bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

pH 7,0-8,0

Osmolalnost (270-328 mOsmol/l)

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje akutnog bola umjerenog do jakog intenziteta kada oralna primjena nije pogodna (npr. u slučaju postoperativnog bola, bubrežne kolike i bolova u donjem dijelu leđa).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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 bi trebalo da prelazi 150 mg.

DEXKETOPROFEN KALCEKS je namijenjen je za kratkotrajnu upotrebu, a liječenje se mora ograničiti samo na period u kome su prisutni akutni simptomi (ne duže od dva dana). Pacijenti trebaju da pređu na oralne analgetike što je prije moguće.

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru upotrebom najniže efikasne doze u najkraćem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti odjeljak 4.4).

Ako je indikovano, u slučaju umjerenog do jakog postoperativnog bola, DEXKETOPROFEN KALCEKS se može uzimati u kombinaciji sa opioidnim analgeticima, u dozama preporučenim za odrasle (vidjeti odjeljak 5.1.).

Pedijatrijska populacija

DEXKETOPROFEN KALCEKS nije ispitivan kod djece i adolescenata. Stoga sigurnost i

djelotvornost DEXKETOPROFEN KALCEKS kod djece i adolescenata nije utvrđena i lijek se ne smije koristiti kod djece i adolescenata.

Starije osobe

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

Poremećaj funkcije jetre

Ukupna dnevna doza treba da se smanji na 50 mg kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum 5-9) i treba pažljivo pratiti funkciju jetre (vidjeti odjeljak 4.4). DEXKETOPROFEN KALCEKS ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum 10-15) (vidjeti odjeljak 4.3).

Poremećaj funkcije bubrega

Ukupna dnevna doza treba da se smanji na 50 mg kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 60 - 89 ml/min) (vidjeti odjeljak 4.4). DEXKETOPROFEN KALCEKS ne treba koristiti kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina $\leq$ 59 ml/min) (vidjeti odjeljak 4.3).

Način primjene

DEXKETOPROFEN KALCEKS može se primijeniti intramuskularno ili intravenozno:

- **Intramuskularna primjena:** sadržaj jedne ampule (2 ml) DEXKETOPROFEN KALCEKS treba primijeniti sporom injekcijom duboko u mišić.
- **Intravenska primjena:**
 - **Intravenska infuzija:** razblaženi rastvor, pripremljen kao što je opisano u odjeljku 6.6, treba dati sporom intravenskom infuzijom, u trajanju od 10 do 30 minuta. Rastvor mora uvijek biti zaštićen od dnevne svjetlosti.
 - **Intravenski bolus:** ako je potrebno, sadržaj ampule (2 ml) DEXKETOPROFEN KALCEKS može se dati sporim intravenskim bolusom, u trajanju od najmanje 15 sekundi.

Uputstva za rukovanje lijekom

Kada se DEXKETOPROFEN KALCEKS primjenjuje intramuskularno ili kao intravenski bolus, rastvor treba ubrizgati odmah nakon izvlačenja iz obojene ampule (vidjeti odjeljak 6.2 i 6.6).

Za upotrebu kao intravenska infuzija, rastvor treba aseptično razblažiti i zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti odjeljak 6.3 i 6.6). Za uputstva o razblaženju lijeka prije primjene, pogledajte odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

DEXKETOPROFEN KALCEKS ne smije se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- pacijenti preosjetljivi na aktivnu supstancu, na bilo koji drugi nesteroidni antiinflamatorni lijek (NSAIL) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.;
- pacijenti kod kojih supstance sa sličnim dejstvom (npr. acetilsalicilna kiselina ili drugi NSAIL) izazivaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili izazivaju polipe u nosu, urtikariju ili angioedem;
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tokom liječenja ketoprofenom ili fibratima;
- pacijenti sa historijom gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije u vezi sa prethodnim liječenjem NSAIL;
- pacijenti sa aktivnim peptičnim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili bilo kojom historijom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije;
- pacijenti sa hroničnom dispepsijom;
- pacijenti sa drugim aktivnim krvarenjem ili hemoragijskim poremećajima;

- pacijenti sa Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom;
- pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom;
- pacijenti sa umjerenom do teškom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina ≤ 59 ml/min);
- pacijenti sa teškom disfunkcijom jetre (Child-Pugh stadijum 10-15);
- pacijenti sa hemoragijskom dijatezom i drugim poremećajima koagulacije;
- pacijenti sa teškom dehidracijom (uzrokovanoj povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti);
- tokom trećeg trimestra trudnoće i tokom dojenja (vidjeti odjeljak 4.6).

DEXKETOPROFEN KALCEKS je kontraindikovano za neuraksijalnu (intratekalno ili epiduralno) primjenu zbog sadržaja etanola.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Lijek treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa historijom alergijskih bolesti.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu DEXKETOPROFEN KALCEKS sa drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjeni efekti se mogu minimizirati upotrebom najniže efikasne doze tokom najkraćeg trajanja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti odjeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sistem

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavljeni su u bilo kom trenutku tokom liječenja svim NSAIL, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili historijom ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Kada dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije kod pacijenata koji primaju DEXKETOPROFEN KALCEKS, liječenje treba odmah prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa većim dozama NSAIL, kod pacijenata sa historijom čira, posebno ako je bio komplikovan krvarenjem ili perforacijom (vidjeti odjeljak 4.3), i kod starijih osoba.

Starije osobe imaju povećanu učestalost neželjenih dejstava kada se koriste NSAIL, posebno gastrointestinalna krvarenja i perforacije, koje mogu biti fatalne (vidjeti odjeljak 4.2). Ovi pacijenti treba da započnu terapiju sa najnižom mogućom dozom.

Pacijentima sa historijom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) treba davati NSAIL sa oprezom, jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti poglavlje 4.8).

Kao i kod svih NSAIL, potrebno je utvrditi historiju ezofagitisa, gastritisa i/ili peptičnog ulkusa kako bi se osiguralo da su se oni potpuno povukli prije početka liječenja deksketoprofenom. Pacijente sa gastrointestinalnim simptomima ili historijom gastrointestinalnih bolesti treba pratiti zbog gastrointestinalnih poremećaja, posebno gastrointestinalnog krvarenja.

Kod ovih pacijenata, kao i kod onih kojima je potrebno istovremeno liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli da povećaju gastrointestinalni rizik (vidjeti dolje i odjeljak 4.5), kombinovani tretman sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe).

Pacijente sa historijom gastrointestinalne toksičnosti, posebno starije osobe, treba savjetovati da prijave sve neobične abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u ranim fazama liječenja.

Oprez se savjetuje kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombocitni lijekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti odjeljak 4.5).

Bezbjednost upotrebe za bubrege

Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Kod ovih pacijenata, upotreba NSAIL može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, zadržavanja tečnosti i edema. Također je potreban oprez kod pacijenata koji primaju diuretike ili kod kojih može doći do hipovolemije, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Tokom liječenja potrebno je obezbijediti adekvatan unos tečnosti kako bi se spriječila dehidracija i mogućnost povezane povećane bubrežne toksičnosti.

Kao i svi NSAIL, ovaj lijek može povećati nivo uree i kreatinina u plazmi. Kao i drugi inhibitori sinteze prostaglandina, može biti povezan sa neželjenim efektima na bubrege i dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijalnog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutne bubrežne insuficijencije.

Veća je vjerovatnoća da će stariji pacijenti imati oštećenu funkciju bubrega (vidjeti odjeljak 4.2).

Bezbjednost upotrebe za jetru

Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Kao i svi NSAIL, može izazvati prolazno blago povećanje nekih parametara jetre i značajno povećanje AST i ALT. U slučaju značajnog povećanja vrijednosti navedenih parametara, tretman se mora prekinuti.

Veća je vjerovatnoća da će stariji pacijenti imati disfunkciju jetre (vidjeti odjeljak 4.2).

Bezbjednost primjene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem

Odgovarajuće praćenje i savjeti su potrebni za pacijente sa historijom hipertenzije i/ili blagom do umjerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom jer je zabilježeno zadržavanje tečnosti i edem u vezi s terapijom NSAIL. Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa historijom srčanih bolesti, posebno onih s prethodnim epizodama srčane insuficijencije jer postoji povećan rizik od izazivanja srčane insuficijencije.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih NSAIL (posebno u visokim dozama i dugotrajna upotreba) može biti povezana sa blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer, infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se isključio takav rizik pri upotrebi deksketoprofena.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenziom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba liječiti deksketopropenom samo nakon pažljivog razmatranja. Temeljno razmatranje je također neophodno prije početka dugotrajnog liječenja pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenziya, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje).

Svi neselektivni NSAIL mogu inhibirati agregaciju trombocita i produžiti vrijeme krvarenja tako što inhibiraju sintezu prostaglandina. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima primijećena je istovremena primjena deksketoprofena i profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina u postoperativnom periodu i nije primijećen uticaj na parametre koagulacije. Međutim, pacijente koji primaju lijekove koji ometaju hemostazu, kao što su varfarin, drugi kumarini ili heparin, treba pažljivo pratiti kada se koristi deksketopropfen (vidjeti odjeljak 4.5).

Veća je vjerovatnoća da će stariji pacijenti imati oštećenu kardiovaskularnu funkciju (vidjeti odjeljak 4.2).

Reakcije na koži

Veoma rijetko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije (neke sa smrtnim ishodom) uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu kod NSAIL. Čini se da je najveći rizik od ovakvih reakcija na samom početku liječenja, jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tokom prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluzokože ili bilo kog drugog znaka preosjetljivosti, primjenu DEXKETOPROFEN KALCEKS treba prekinuti.

Ostale informacije

Poseban oprez je potreban kod pacijenata:

- sa urođenim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- sa dehidracijom
- odmah nakon velike operacije.

Ako ljekar smatra da je dugotrajna terapija deksketoprofenom neophodna, treba redovno kontrolirati funkciju jete i bubrega te krvnu sliku.

U veoma rijetkim slučajevima, prijavljene su teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti kod prvih znakova teških reakcija preosjetljivosti nakon uzimanja DEXKETOPROFEN KALCEKS. Specijalizovano medicinsko osoblje mora preduzeti neophodne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Pacijenti sa astmom u kombinaciji sa hroničnim rinitisom, hroničnim sinusitisom i/ili polipozom nosa imaju veći rizik od alergije na acetilsalicilnu kiselinu i/ili NSAIL u poređenju sa ostatkom populacije. Upotreba ovog lijeka može izazvati napade astme ili bronhospazam, posebno kod ljudi koji su alergični na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (vidjeti odjeljak 4.3).

Izuzetno, infekcija vodenih boginja može izazvati ozbiljne infektivne komplikacije na koži i mekim tkivima. Do sada se ne može isključiti mogućnost da NSAIL doprinose pogoršanju infekcije. Zbog toga se savjetuje izbjegavanje upotrebe DEXKETOPROFEN KALCEKS u slučaju vodenih boginja.

DEXKETOPROFEN KALCEKS treba davati sa oprezom pacijentima koji pate od hematopoetskih poremećaja, sistemskog eritematoznog lupusa ili mješovite bolesti vezivnog tkiva.

Kao i drugi NSAIL, deksketoprofen može prikriti simptome zaraznih bolesti. U izolovanim slučajevima opisano je pogoršanje infekcija mekih tkiva, vremenski povezano sa upotrebom NSAIL. Pacijentima se savjetuje da odmah kontaktiraju svog ljekara ako se tokom liječenja pojave ili pogoršaju znaci bakterijske infekcije.

Deksketoprofen trometamol, kao i drugi NSAIL, može smanjiti plodnost kod žena, pa se ne preporučuje ženama koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti prekid uzimanja deksketoprofen trometamola. Deksketoprofen se ne smije koristiti u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, osim ako je to apsolutno neophodno.

Pedijatrijska populacija

Bezbedna upotreba kod djece i adolescenata nije utvrđena.

Ekscipijensi sa poznatim dejstvom

Jedna ampula DEXKETOPROFEN KALCEKS sadrži 200 mg etanola što odgovara 5 ml piva ili 2,08 ml vina po dozi.

Štetno za osobe koje pate od alkoholizma.

Treba uzeti u obzir kod trudnica i dojilja, djece i grupa visokog rizika kao što su pacijenti sa oboljenjem jetre ili epilepsijom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što znači da je u suštini 'bez natrijuma'.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije se primjenjuju na NSAIL generalno.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- Drugi NSAIL, uključujući visoke doze salicilata (> 3 g/dan): istovremena upotreba nekoliko NSAIL može povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja zbog sinergističkog djelovanja.
- Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati efekat antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti odjeljak 4.4), zbog snažnog vezivanja deksketoprofena za proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluzokože. Ako se ova kombinacija ne može izbjeći, neophodno je pažljivo kliničko praćenje i kontrola laboratorijskih nalaza.
- Heparini: povećan rizik od krvarenja (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluzokože). Ako se ova kombinacija ne može izbjeći, neophodno je pažljivo kliničko praćenje i kontrola laboratorijskih nalaza.
- Kortikosteroidi: postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4).
- Litijum (opisan u kombinaciji sa nekoliko NSAIL): NSAIL povećavaju nivo litijuma u krvi, koji može da dostigne toksične vrijednosti (smanjeno izlučivanje litijuma putem bubrega). Neophodno je pratiti nivo litijuma u serumu prilikom započinjanja, prilagođavanja i prekida terapije deksketoprofenom.
- Metotreksat koji se koristi u dozama od 15 mg/sedmično ili više: povećana hematološka toksičnost metotreksata usljed smanjenja bubrežnog klirensa generalno uzrokovanog NSAIL.
- Hidantoini i sulfonamidi: toksični efekti ovih lijekova se mogu povećati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

- Diuretici, ACE inhibitori, aminoglikozidni antibiotici i antagonisti receptora angiotenzina II: deksketoprofen može smanjiti efekat diuretika i antihipertenziva. Kod nekih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega), istovremena upotreba lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aminoglikozidnih antibiotika može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, tj. obično reverzibilan. U slučaju kombinovanog propisivanja deksketoprofena i diuretika, pacijent mora biti adekvatno hidriran, a funkcija bubrega mora se pratiti na početku liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).
- Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/sedmično: povećana hematološka toksičnost metotreksata usljed smanjenog klirensa bubrega izazvanog antiinflamatornim lijekovima uopšte. Sedmične kontrole krvne slike su neophodne tokom prvih sedmica upotrebe ove kombinacije, i pojačano praćenje ako postoji i manji poremećaj bubrežne funkcije i kod starijih osoba.
- Pentoksifilin: povećan rizik od krvarenja. Pojačati kliničko praćenje i češće kontrolisati vrijeme krvarenja.
- Zidovudin: rizik od povećane toksičnosti eritrocita zbog djelovanja na retikulocite, što dovodi do teške anemije u roku od sedmicu dana od početka terapije NSAIL. Kontrolišite kompletnu krvnu sliku i broj retikulocita jednu do dvije sedmice nakon početka terapije NSAIL.
- Sulfoniluree: NSAIL mogu da pojačaju hipoglikemijski efekat sulfonilureje tako što ih istiskuju sa mjesta vezivanja za proteine plazme.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir:

- Beta-blokatori: liječenje NSAIL može smanjiti njihov antihipertenzivni efekat zbog inhibicije sinteze prostaglandina.
- Ciklosporin i takrolimus: nefrotoksičnost se može povećati uz istovremenu primjenu sa NSAIL, zbog efekata posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tokom kombinovanog liječenja

potrebno je pratiti funkciju bubrega.

- Trombolitici: povećan rizik od krvarenja.
- Antiagregacioni lijekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti odjeljak 4.4).
- Probenecid: koncentracije deksketoprofena u plazmi mogu se povećati. Mogući uzrok ove interakcije može biti inhibitorni mehanizam na mjestima bubrežne tubularne ekskrecije i konjugacije glukuronida, i zahtijeva prilagođavanje doze deksketoprofena.
- Srčani glikozidi: NSAIL mogu povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
- Mifepriston: postoji teoretski rizik da inhibitori prostaglandin sintetaze mogu da smanje efikasnost mifepristona, NSAIL ne treba uzimati 8-12 dana nakon primjene mifepristona.
- Hinolonski antibiotici: podaci na životinjama pokazuju da visoke doze hinolona u kombinaciji sa NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

DEXKETOPROFEN KALCEKS je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće i dojenja (vidjeti odjeljak 4.3).

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija izazivaju zabrinutost zbog povećanog rizika od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija se povećao sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja je dokazano da upotreba inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog preimplantacionog i postimplantacionog gubitka i embrio-fetalnog mortaliteta.

Pored toga, kod životinja kojima je tokom organogenetskog perioda dat inhibitor sinteze prostaglandina, primijećena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne. Od 20. sedmice trudnoće pa nadalje, primjena deksketoprofena može izazvati oligohidramnion zbog oštećenja funkcije bubrega fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Pored toga, bilo je izvještaja o suženju duktus arteriozusa nakon upotrebe u drugom tromesečju, od kojih je većina nestala nakon prekida terapije. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, deksketoprofen ne treba koristiti, osim u slučajevima kada je to zaista neophodno. Ako deksketoprofen koristi žena koja pokušava da zatrudni, ili tokom prvog i drugog tromesečja trudnoće, doza treba da bude što niža, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Nakon višednevnog izlaganja deksketoprofenu, počevši od 20. sedmice trudnoće pa nadalje, treba razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona. Ako se pronađe potrebno je prekinuti liječenje deksketoprofenom.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod ploda mogu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa preranim sužavanjem/zatvaranjem arterijskog kanala (ductus arteriosus) i plućnom hipertenzijom);
- oštećenje funkcije bubrega, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidroamiozom (vidi gore);

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće mogu dovesti do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, efekta inhibicije agregacije trombocita koji se može javiti već pri veoma malim dozama;
- inhibicije kontrakcije materice, što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Dojenje

Nije poznato da li se deksketoprofen izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

Upotreba deksketoprofena, kao i drugih NSAIL, može smanjiti plodnost žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju da zatrudne. Treba razmotriti prekid uzimanja deksketoprofena kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili su podvrgnute testovima za neplodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

DEXKETOPROFEN KALCEKS ima mali ili umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, zbog moguće pojave vrtoglavice, pospanosti ili zamagljenog vida.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koji su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima kao najmanje vjerovatno povezani sa deksketoprofenom, kao i neželjeni efekti prijavljeni nakon stavljanja u promet navedeni su u tabeli, klasifikovani po organima sistema i poredani po učestalosti.

ORGANSKI SISTEMI	Često ($\geq 1/100$ i <1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	---	Anemija	---	Neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	---	---	Laringealni edem	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	---	---	Hiperglikemija, hipoglikemija, Hipertrigliceridemija, anoreksija	---
Psihijatrijski poremećaji	---	Nesanica	---	---
Poremećaji nervnog sistema	---	Glavobolja, vrtoglavica, somnolencija	Parestezije, sinkopa	---
Poremećaji oka	---	Zamagljen vid	---	---
Poremećaji sluha i ravnoteže	---	---	Tinitus	---
Srčani poremećaji	---	---	Ekstrasistole, tahikardija	---
Poremećaji krvi	---	Hipotenzija, navale crvenila	Hipertenzija, površni tromboflebitis	---
Poremećaj respiratnog sistema i grudnog koša	---	---	Bradipneja	Bronhospazam, dispneja

Poremećaji digestivnog sistema	Mučnina, povraćanje	Abdominalna bol, dispepsija, dijareja, konstipacija, hematemeza, suha usta	Peptički ulkus, krvarenje iz peptičkog ulkusa ili perforacija peptičkog ulkusa (vidjeti odjeljak 4.4.)	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	---	---	Hepatitis, žutica	Hepatocelularne povrede
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, grč u mišićima bol u leđima	---
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	---	---	Akutno zatajenje bubrega, poliurija, bolovi bubrega, ketonurija, proteinurija	Nefritis ili nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	---	---	Poremećaji menstrualnog ciklusa, poremećaji prostate	---
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, uključujući upalu, modrice ili krvarenje	Pireksija, umor, bol, osjećaj hladnoće,	Drhtavica, periferni edem	
Istraživanja			Abnormalni test funkcije jetre	

Gastrointestinalni: Najčešći neželjeni događaji su gastrointestinalne prirode. Opisana je pojava peptičkih ulkusa, perforacija ili gastrointestinalnog krvarenja, ponekad sa fatalnim ishodom, posebno kod starijih osoba (vidjeti odjeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, bol u stomaku, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija

kolitisa i Kronova bolest su prijavljeni nakon primjene (vidjeti odjeljak 4.4). Gastritis je prijavljen manje često. Prijavljeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija u vezi sa liječenjem NSAIL.

Kao i kod drugih NSAIL, mogu se javiti sljedeći neželjeni efekti: aseptični meningitis, koji se pretežno javlja kod pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom ili mješovitom bolešću vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija, a rjeđe agranulocitoza i hipoplazija medulara).

Veoma rijetko se mogu javiti bulozne reakcije uključujući Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugerišu da upotreba nekih NSAIL (naročito u visokim dozama i dugotrajnom liječenju) može biti povezana sa blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Ne postoji poznata simptomatologija nakon predoziranja. Slični lijekovi su izazvali gastrointestinalne (povraćanje, anoreksija, bol u stomaku) i neurološke (somnolencija, vrtoglavica, dezorijentacija, glavobolja) poremećaje.

Ako se lijek uzme greškom ili se predozira, odmah treba započeti simptomatsko liječenje u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

Dekскетoprofen se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Preparati sa antiinflamatornim i antireumatskim dejstvom, derivati propionske kiseline.

ATC šifra: M01AE17

Dekскетoprofen trometamol je trometaminska so S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, sa analgetičkim, antiinflamatornim i antipiretičkim svojstvima, koja pripada grupi nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja nesteroidnih antiinflamatornih lijekova povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom ciklooksigenaznog puta. To jest, inhibirana je transformacija arahidonske kiseline u ciklične endoperoksidge, PGG₂ i PGH₂, koji stvaraju prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂ α i PGD₂, kao i prostaciklin PGI₂ i tromboksani (TxA₂ i TxB₂). Pored toga, inhibicija sinteze prostaglandina može indirektno uticati na druge inflamatorne medijatore, kao što je kinin, uz dodatni efekat.

Farmakodinamički efekti

Pokazalo se da je deksketoprofen inhibitor aktivnosti COX-1 i COX-2 u eksperimentima na životinjama i ljudima.

Klinička efikasnost i sigurnost

Klinička ispitivanja sprovedena na nekoliko modela bola pokazala su efikasan analgetički efekat deksketoprofena.

Analgetska efikasnost intramuskularnog i intravenskog deksketoprofena u liječenju umjerenog do jakog bola testirana je na nekoliko modela hirurškog bola (ortopedski i ginekološki/abdominalna hirurgija), muskuloskeletnog bola (model akutnog bola u donjem dijelu leđa) i bubrežne kolike.

U sprovedenim testovima, početak analgetičkog efekta je bio brz, a maksimalni analgetički efekat je postignut tokom prvih 45 minuta nakon primjene. Trajanje analgetičkog efekta nakon primjene 50 mg deksketoprofena je obično 8 sati.

Klinička ispitivanja za liječenje postoperativnog bola pokazala su da primjena DEXKETOPROFEN KALCEKS rastvora za injekcije/infuziju u kombinaciji sa opioidima značajno smanjuje potrošnju opioida. U ispitivanjima postoperativnog bola u kojima su pacijenti primali morfijum preko aparata za analgeziju koju kontroliše pacijent, pacijentima koji su liječeni deksketoprofenom bilo je potrebno znatno manje morfijuma (30 do 45% manje) nego pacijentima u placebo grupi.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene deksketoprofen trometamola, maksimalne koncentracije kod ljudi se postižu za 20 minuta (od 10 do 45 minuta). Pokazalo se da je površina ispod krivine nakon intramuskularne i intravenske primjene pojedinačne doze od 25 do 50 mg proporcionalna dozi.

Distribucija

Kao i kod drugih lijekova koji se uglavnom vezuju za proteine plazme (99%), njegov srednji volumen distribucije je manji od 0,25 l/kg. Poluvrijeme distribucije je oko 0,35 sati, dok je poluvrijeme eliminacije bilo od 1 do 2,7 sati.

U farmakokinetičkim studijama sa višestrukim dozama, primjećeno je da se C_{max} i AUC poslije posljednje intramuskularne ili intravenske primjene ne razlikuju od onih nakon jedne doze, što ukazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon primjene deksketoprofen trometamola, u urinu se nalazi samo S-(+) enantiomer, što pokazuje da nema konverzije u R-(-) enantiomer kod ljudi.

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

Starije osobe

Kod zdravih starijih osoba (65 godina i više), izloženost lijekovima nakon jednokratne i ponovljene oralne doze je značajno veća nego kod mladih dobrovoljaca (do 55%), dok nema statistički

značajne razlike u maksimalnim koncentracijama i vremenu do dostizanja maksimalnih koncentracija. Poluvrijeme eliminacije je produženo nakon pojedinačnih i ponovljenih doza (do 48%), a ukupni klirens je smanjen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakologije sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i imunofarmakologije nisu otkrili nikakve posebne opasnosti za ljude osim onih koje su već spomenute u drugim dijelovima SmPC-a. Studije hronične toksičnosti sprovedene na miševima i majmunima dale su nivo od 3 mg/kg/dan bez uočenih štetnih efekata. Glavni štetni učinak uočen pri visokim dozama bile su gastrointestinalne erozije i čirevi na način vezan za dozu.

Kao što je poznato za cijelu farmakološku klasu NSAID, deksketoprofen trometamol može uzrokovati promjene preživljavanja embrija/fetusa na životinjskim modelima, kako indirektno, kroz gastrointestinalnu toksičnost na trudnice, tako i direktno na razvoj fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Etanol (96 %)
Natrijum hlorid
Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

DEXKETOPROFEN KALCEKS ne smije se miješati u maloj zapremini (npr. u špricu) sa rastvorima dopamina, prometazina, pentazocina, petidina ili hidroksizina, jer će to dovesti do precipitacije rastvora.

Razblaženi rastvor za infuziju, koji se priprema kao što je opisano u odjeljku 6.6. ne treba miješati sa prometazinom ili pentazocinom

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

6.3. Rok trajanja

5 godina.

Fizička i hemijska stabilnost je demonstrirana sa 0,9 % rastvorom natrijum hlorida, 5 % glukoze i Ringer laktat rastvorom 18 sati na 25°C i 2-8 °C zaštićenom od svjetlosti.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi skladištenja prije upotrebe su odgovornost korisnika i obično ne trebaju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju zaštićeno od svjetlosti i vlage. Ne zamrzavati.

Za čuvanje lijeka nakon razblaživanja, vidjeti odjeljak 6.3

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Unutrašnje pakovanje je tamna staklena ampula (tip I), koja sadrži 2 ml bistrog bezbojnog rastvora, bez vidljivih čestica.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Pokazalo se da je DEXKETOPROFEN KALCEKS kompatibilan kada se miješa u malim količinama (npr. u špricu) sa rastvorima heparina, lidokaina, morfina i teofilina za injekcije.

Za primjenu kao intravenska infuzija, sadržaj jedne ampule (2 ml) DEXKETOPROFEN KALCEKS treba razblažiti u 30 do 100 ml fiziološkog rastvora, glukoze ili Ringerovog rastvora. Rastvor treba aseptično razblažiti i zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti takođe odjeljak 6.3). Razblaženi rastvor je bistar.

DEXKETOPROFEN KALCEKS razblažen u 100 ml fiziološkog rastvora ili glukoze, pokazao se kompatibilnim sa sljedećim lijekovima: dopamin, heparin, hidroksizin, lidokain, morfijum, petidin i teofilin.

Nije primijećena apsorpcija aktivne supstance kada je razblaženi rastvor DEXKETOPROFEN KALCEKS čuvan u plastičnim kesama ili kada je komplet za davanje lijeka napravljen od etil vinil acetata (EVA), celuloznog propionata (CP), polietilena niske gustine (LDPE) i polivinilhlorid (PVC). DEXKETOPROFEN KALCEKS je samo za jednokratnu upotrebu i neiskorišteni lijek treba baciti. Prije upotrebe, rastvor treba vizuelno provjeriti da bi se uvjerio da je bistar i bezbojan: ne treba ga koristiti ako se primjećuju čestice.

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU- Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (Administrativno sjedište i Mjesto puštanja lijeka u promet)

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E,
Rīga, LV-1057,
Latvija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina
Karađorđeva 24, lokal 2
76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Dexketoprofen Kalceks, 50 mg/2 ml, rastvor za injekciju/infuziju, 10 ampula od tamnog stakla (tip I) od 2 ml: 04-07.3-1-10681/23 od 18.12.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

18.12.2024. godine