

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DEXIREN

25 mg

film tableta

deksketoprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 36,90 mg mg aktivne supstance deksketoprofen trometamola što je ekvivalentno 25 mg deksketoprofena.

Za popis svih pomoćnih supstanci, vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, dvostrano zarezana, okrugla filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatski tretman bola blagog do umjerenog intenziteta, kao što je mišićno-skeletni bol, dismenoreja, zubobolja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

U zavisnosti od prirode i intenziteta bola, preporučena doza je 12,5 mg svakih 4-6 sati ili 25 mg svakih 8 sati. Ukupna dnevna doza ne bi trebala prelaziti 75 mg.

Nastanak neželjenih efekata se može minimizirati korištenjem najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom intervalu trajanja terapije neophodnom da se postigne kontrola simptoma (vidjeti dio 4.4.).

DEXIREN tablete nisu indicirane za dugotrajnu upotrebu i tretman bi trebalo ograničiti na simptomatski period.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata preporučuje se početi terapiju nižim dozama (ukupna dnevna doza 50 mg). Doze se mogu povećati do preporučenih za opću populaciju, nakon što se sa sigurnošću utvrdi da je generalna podnošljivost lijeka dobra.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa blagom do umjerenom disfunkcijom jetre trebali bi započeti terapiju smanjenim dozama (ukupna dnevna doza 50 mg), te bi ih se trebalo pažljivo pratiti. DEXIREN tablete ne smiju se primjenjivati kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

pacijenata sa blago oštećenom bubrežnom funkcijom (kreatinin klirens 60 - 89 ml/min), potrebno je smanjiti početnu dnevnu dozu na 50 mg (vidjeti dio 4.4.). Pacijentima sa umjereno do teško oštećenom bubrežnom funkcijom (kreatinin klirens ≤ 50 ml/min) ne bi se trebao davati DEXIREN (vidjeti dio 4.3.)

Pedijatrijski pacijenti

DEXIREN nije ispitivan na djeci i adolescentima. Sigurnost i djelotvornost kod djece i adolescenata nije ustanovljena, i lijek se ne bi trebao koristiti kod djece i adolescenata.

Način primjene

Tabletu treba progutati sa dovoljnom količinom tekućine (npr. jedna čaša vode). Istovremena primjena tableta sa hranom produžava vrijeme apsorpcije lijeka (vidi Farmakokinetičke karakteristike), pa je zbog toga kod akutnog bola preporučljivo uzeti tabletu najmanje pola sata prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

Dexiren tablete se ne smiju primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- u slučaju hipersenzitivnosti pacijenata na aktivnu supstancu, na bilo koji drugi neseteroidni antiinflamatorni lijek (NSAIL) ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1;
- pacijenti kod kojih supstance sa sličnim djelovanjem (acetilsalicilna kiselina ili drugi NSAIL) izazivaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili uzrokuju nazalne polipe, urtikariju ili angioneurotski edem;
- pacijenti sa fotoalergijskim ili fototoksičnim reakcijama tokom tretmana sa ketoprofenom ili fibratima
- pacijenti sa anamnezom gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije povezane sa prethodnom primjenom NSAIL.
- pacijenti sa aktivnim peptičnim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili anamnezom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracijom ili perforacijom
- pacijenti sa hroničnom dispepsijom
- pacijenti sa aktivnim krvarenjem ili poremećajima krvarenja
- pacijenti sa Kronovom bolešću ili ulcerativnim kolitisom;
- pacijenti sa teškim srčanim zatajenjem.
- pacijenti sa umjerenim do teškim oštećenjem renalne funkcije (kreatin klirens ≤ 59 ml/min);
- pacijenti sa teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh skala 10-15);
- pacijenti sa hemoragijskom dijatezom i drugih koagulacijskih poremećaja;
- pacijenti sa ozbiljnom dehidratacijom (uzrokovanom povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti),
- treći trimestar trudnoće ili u toku perioda laktacije (vidjeti dio 4.6.).

4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi

Potreban je oprez pri upotrebi kod pacijenata sa anamnezom alergijskih reakcija.

Potrebno je izbjegavati istovremenu upotrebu lijeka DEXIREN sa drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjena djelovanja mogu se minimizirati korištenjem najniže moguće doze u najkraćem mogućem vremenu trajanja terapije neophodnom za postizanje kontrole simptoma (vidjeti dio 4.2. i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene dole).

Gastrointestinalna sigurnost

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije koji mogu imati fatalan ishod su zabilježeni sa svim

NSAIL-ovima, mogu se javiti u bilo koje vrijeme u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih incidenata. Ako se kod pacijenata koji upotrebljavaju DEXIREN pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, potrebno je odmah prekinuti terapiju.

Povećavanjem doze NSAIL-ova kod pacijenata sa anamnezom ulkusa posebno sa hemoragijskim komplikacijama ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.), te kod starijih, povećava se i rizik nastanka gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija.

Kod starijih pacijenata je povećana frekvencija pojave neželjenih efekata na NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja ili perforacija koji mogu imati fatalan ishod (vidjeti dio 4.2.). Kod ovih pacijenata potrebno je terapiju započeti najnižom dostupnom dozom.

Prije započinjanja terapije deksketoprofenom, kao što je to slučaj i sa drugim NSAIL-ovima, potrebno je ispitati da li kod pacijenta postoji historija ezofagitisa, gastritisa i/ili peptičnog ulkusa, kako bi se provelo liječenje ovih stanja prije terapije NSAIL-ovima.

Pacijenti sa gastrointestinalnim simptomima ili anamnezom gastrointestinalne bolesti trebali bi se pažljivo pratiti zbog mogućnosti razvoja gastrointestinalnih poremećaja, pogotovo gastrointestinalnog krvarenja.

Pacijentima sa historijom gastrointestinalne bolesti (ulcerativni kolitis, Kronova bolest) NSAIL-ovi bi se trebali davati uz oprez, obzirom da može doći do pogoršanja pomenutih stanja (vidjeti dio 4.8.). Kada je riječ o ovakvim pacijentima, kao i pacijentima kojima su istovremeno potrebne male doze

acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji utiču na povećanje rizika nastanka gastrointestinalnih poremećaja (vidjeti dole i dio 4.5.), potrebno je razmotriti mogućnost uključanja kombinovane terapije sa lijekovima koji štite želučanu sluznicu (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe).

Pacijenti sa anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, naročito stariji pacijenti, trebali bi prijaviti svaki neobičan abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku terapije.

Savjetuje se oprez 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 ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antitrombotici, kao što je acetilsalicilna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

Sigurnost bubrega

Potreban je oprez kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata, primjena NSAIL može dovesti do poremećaja bubrežne funkcije, zadržavanja tečnosti i edema. Opres je također potreban kod pacijenata koji primaju diuretike ili kod onih kod kojih postoji mogućnost razvoja hipovolemije, budući da postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Potrebno je osigurati adekvatan unos tečnosti tokom tretmana, kako bi se spriječila dehidracija i moguća povezanost povećanja renalne toksičnosti.

Kao što je to slučaj i sa drugim NSAIL, deksketoprofen može povećati nivoe urea nitrogena i kreatinina.

Također, kao što je to slučaj sa inhibitorima sinteze prostaglandina, upotreba deksketoprofena može biti

povezana sa neželjenim efektima na bubrege, što može dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijalnog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutnog bubrežnog zatajenja.

Veća je mogućnost pojave poremećaja renalne funkcije kod starijih pacijenata (vidi dio 4.2.).

Sigurnost jetre

Potreban je oprez prilikom primjene kod pacijenata sa poremećajem jetrene funkcije.

Može doći do prolaznog malog povećanja jetrenih parametara, kao i značajnog povećanja enzima AST i ALT, kao i kod primjene drugih NSAIL-ova. Ako dođe do značajnog povećanja spomenutih parametara, terapiju bi trebalo prekinuti.

Veća je mogućnost pojave poremećaja jetrene funkcije kod starijih pacijenata (vidi dio 4.2.).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna sigurnost

Potrebno je odgovarajuće praćenje i savjeti za pacijente sa anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog srčanog zatajenja. Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa anamnezom kardijalnih bolesti, naročito onih sa prethodnim epizodama zatajenja srca, budući da postoji povećan rizik od nastupanja zatajenja srca, usljed činjenice da su zadržavanje tečnosti i edemi zabilježeni sa terapijom NSAIL-ovima.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugerišu da upotreba nekih NSAIL (pogotovo u visokim dozama i dugotrajnom tretmanu) može biti povezana sa blago povećanim rizikom arterijskih trombotičkih incidenata (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Ne postoji dovoljno podataka za upotrebu deksketoprofen trometamola, na osnovu kojih bi se mogao isključiti ovakav rizik.

Posljedično, pacijentima sa nekontrolisanom hipertenzijom, kogenstivnim srčanim zatajenjem, ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću bi se deksketoprofen trometamol trebao davati nakon samo nakon pažljive procjene. Slična procjena bi se trebala provesti kod pacijenata sa riziko faktorima za razvoj kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes melitus, pušenje) prije započinjanja dugotrajne terapije.

Svi neselektivni NSAIL mogu inhibirati agregaciju trombocita i produžiti vrijeme krvarenja inhibicijom sinteze prostaglandina. Zato je primjena deksketoprofena kod pacijenata koji primaju drugu terapiju koja ometa hemostazu, poput varfarina ili drugih kumarina ili heparina (vidjeti dio 4.5).

Veća je vjerovatnoća da će stariji pacijenti patiti od poremećene kardiovaskularne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcija, od kojih su neke fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens - Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko u vezi sa primjenom NSAIL. Čini se da su pacijenti izloženi najvećem riziku od razvoja ovih reakcija u ranoj fazi terapije; a reakcija se u većini slučajeva javila u prvom mjesecu terapije. Terapiju lijekom DEXIREN bi trebalo prekinuti na prvi znak kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg znaka preosjetljivosti.

Ostale informacije

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa:

- kongenitalnim poremećajima metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- dehidratacija
- periodom odmah nakon opće operacije

Ako ljekar smatra da je potrebna dugotrajna terapija deksketoprofenom, treba redovno kontrolisati funkciju jetre, bubrega i krvnu sliku.

Vrlo rijetko su primijećene ozbiljne akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Terapiju je potrebno prekinuti na prve znake reakcija preosjetljivosti koje se javljaju nakon primjene lijeka DEXIREN. U zavisnosti od simptoma, bilo koji zahtijevani medicinski zahvat je potrebno započeti od strane stručne osobe.

Pacijenti sa astmom u kombinaciji sa hroničnim rinitisom, hroničnim sinusitisom, i/ili nazalnom polipozom posjeduju veći rizik od nastanka alergija na acetilsalicilnu kiselinu i/ili NSAIL u odnosu na ostatak populacije. Primjene ovog lijeka može dovesti do astmatičnih napadaja ili bronhospazma, naročito kod pacijenata alergičnih na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (vidi dio 4.3.)

Posebno, varicela može biti porijeklo ozbiljnih komplikacija infekcije kože i mekog tkiva. Do danas se ne može isključiti doprinos uloge NSAIL u pogoršanju ovih infekcija. Savjetuje se izbjegavanje primjene lijeka DEXIREN u slučajevima varicela.

DEXIREN je potrebno primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa hematopoetskim poremećajima, sistemskim eritemski lupus ili miješanom bolesti vezivnog tkiva.

Kao i drugi NSAIL, deksketoprofen može maskirati simptome infektivnih bolesti.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurna primjena kod djece i adolescenata.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeće interakcije se odnose na NSAIL-ove uopšteno:

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- Drugi NSAIL (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan); primjena nekoliko NSAIL-ova u isto vrijeme sinergijskim djelovanjem može povećati rizik nastanka gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja;
- Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati efekat antikoagulanata, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.), zbog visokog vezivanja deksketoprofena za proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita, te oštećenja gastroduodenalne mukoze. Ako se kombinacija ne može izbjeći, onda je potrebno pažljivo kliničko praćenje, te je potrebno provoditi monitoring laboratorijskih vrijednosti;
- Heparini: povećan je rizik od hemoragije (zbog inhibirane funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne mukoze). Ako se kombinacija ne može izbjeći, onda je potrebno pažljivo kliničko praćenje, te je potrebno provoditi monitoring laboratorijskih vrijednosti;

- Kortikosteroidi: povećan je rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.);
- Litijum (interakcije opisane kod kombinacija sa nekoliko NSAIL): NSAIL povećavaju nivo litijuma u krvi, što može dosegnuti toksične vrijednosti (smanjena renalna ekskrecija litijuma). Zbog navedenog je potrebno pratiti terapiju deksketoprofenom, započinjanje, prilagođavanje i prekidanje;
- Metotreksat, korišten u visokim dozama od 15 mg/sedmica ili više: povećana je hematološka toksičnost metotreksata smanjenjem njegovog renalnog klirensa upotrebom antiinflamatornih supstanci uopšte;
- Hidantoini i sulfonamidi: može se povećati toksični efekat ovih lijekova.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

- Diuretici, ACE inhibitori, antibakterijski aminoglikozidi ili antagonisti angiotenzin II receptora: deksketoprofen može reducirati efekat diuretika i antihipertenzivnih lijekova. Kod pacijenata sa poremećenom renalnom funkcijom (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa poremećenom renalnom funkcijom), istovremena primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili antibakterijskih aminoglikozida može dodatno ugroziti renalnu funkciju, što je obično reverzibilno. U slučaju kad su istovremeno propisani deksketoprofen i diuretik, neophodno je osigurati adekvatnu hidrataciju pacijenta i pratiti renalnu funkciju od početka terapije (vidjeti dio 4.4.);
- Metotreksat (korišten u nižim dozama, manje do 15 mg/sedmica): povećana je hematološka toksičnost metotreksata smanjenjem njegovog renalnog klirensa upotrebom antiinflamatornih supstanci uopšte. Potrebno je sedmično provjeravati broj krvnih stanica u toku prvih nekoliko sedmica terapije. Potrebno je i povećan nadzor kod čak i blago poremećene funkcije bubrega, kao i kod starijih pacijenata;
- Pentoksifilin: povećan je rizik od krvarenja. Potrebno je intenzivniji klinički monitoring, te provjeravanje vremena krvarenja češće;
- Zidovudin: postoji rizik od povećane toksičnosti zidovudina na retikulocite, sa teškom anemijom koja se pojavljuje sedam dana nakon započinjanja terapije NSAIL. Potrebno je provjeriti ukupan broj krvnih stanica i retikulocita jednu ili dvije sedmice nakon što se započne sa terapijom NSAIL;
- Preparati sulfonilureje: NSAIL mogu povećati hipoglikemijski efekat preparata sulfonilureje uklanjajući ih sa vezivnih mjesta na proteinima.

Kombinacije na koje je potrebno obratiti pažnju:

- Beta blokatori: NSAIL mogu smanjiti njihov antihipertenzivni efekat inhibicijom sinteze prostaglandina;
- Ciklosporin i takrolimus: kombinacija sa NSAIL može povećati nefrotoksičnost usljed prostaglandinima posredovanih uticaja na bubrege. Mora se pratiti aktivnost bubrega za vrijeme terapije ovom kombinacijom;
- Trombolitici: povećan rizik od krvarenja;
- Antitrombotici i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.);
- Probenicid: plazmatske koncentracije deksketoprofena mogu biti povećane; do ove interakcije može doći zbog inhibicije renalne tubularne ekskrecije i zbog glukurokonjugacije, te zahtijeva prilagođavanje doze deksketoprofena;
- Srčani glikozidi: NSAIL mogu povećati plazmatske koncentracije glikozida;
- Mifepriston: zbog teoretske šanse da će inhibitori prostaglandin sintetaze uticati na efikasnost mifepristona, NSAIL se ne bi trebali koristiti 8-12 dana nakon primjene mifepristona;
- Kinolonski antibiotici: ispitivanja na životinjama impliciraju da visoke doze kinolona u kombinaciji sa NSAIL mogu povećati rizik razvoja konvulzija.
- Tenofovir: istovremena primjena sa NSAIL može povećati koncentraciju urea nitrogena i kreatinina u plazmi, te treba nadzirati bubrežnu funkciju kako bi se kontrolisao potencijalni sinergijski uticaj na bubrežnu funkciju.
- Deferasiroks: istovremena primjena sa NSAIL može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pomno klinično praćenje kada se deferasiroks kombinuje sa tim lijekovima.

- Pemetreksed: istovremena primjena sa NSAID može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, zato treba biti oprezan kod primjene većih doza NSAID. Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 - 79 ml/min), istovremenu primjenu pemetrekseda sa NSAID treba izbjegavati 2 dana prije i 2 dana nakon primjene pemetrekseda.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan uticaj na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Prema

podacima iz epidemioloških istraživanja postoji povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija, kao i razvoja gastrošize prilikom korištenja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije se povećava sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Pokazalo se da je primjena inhibitora sinteze prostaglandina

kod životinja rezultirala povećanim gubitkom oplođene jajne ćelije prije i poslije implantacije i embrio fetalnim letalitetom. Dodatno, povećana incidencija nastanka različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne javljala se kod životinja kod kojih su primjenjivani inhibitori sinteze prostaglandina za vrijeme organogenetičkog perioda. S druge strane, ispitivanja provedena na životinjama sa deksketoprofen trometamolom nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Deksketoprofen trometamol se ne bi trebao primjenjivati u prvom i drugom trimestru trudnoće, izuzev ako to nije neophodno. Ako deksketoprofen koriste žene koje nastoje ostati trudne ili su u drugom ili trećem trimestru trudnoće, doza bi trebala biti što niža i trajanje terapije što kraće.

U toku trećeg trimestra trudnoće, primjena svih inhibitora prostaglandin sinteze može izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (mehanizmom preuranjenog zatvaranja ductusa arteriosusa i pulmonalne hipertenzije);
- renalnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajenja bubrega sa oligohidroamniozom;

Može izložiti majku i dijete na kraju trudnoće:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacijski efekat koji se može pojaviti i pri vrlo malim dozama lijeka;
- inhibiciji uterinih kontrakcija, što će rezultirati odgađanjem porođaja ili produženim vremenom trajanja porođaja.

Dojenje

Nije poznato da li se deksketoprofen izlučuje u majčinom mlijeku. DEXIREN je kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Kao i kod drugih NSAID, primjena lijeka DEXIREN može dovesti do poremećaja plodnosti kod žena, i ne preporučuje se kod žena koje nastoje da zatrudne. Kod žena koje imaju problema sa začećem, ili koje su na ispitivanjima neplodnosti, potrebno je uzeti u obzir prestanak primjene deksketoprofena.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

DEXIREN može uzrokovati neželjena djelovanja kao što su vrtoglavica, poremećaj vida ili pospanost. Sposobnost reagovanja i sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu i upravljanja strojevima, može biti oslabljena u tim slučajevima.

4.8 Neželjena djelovanja

Neželjeni efekti za koje je zabilježeno da su povezane sa primjenom deksketoprofena u kliničkim ispitivanjima, kao i neželjena djelovanja nakon stavljanja lijeka DEXIREN u promet, u tabeli su dole navedene i klasificirane po organskim sistemima i poredane po učestalosti:

Klasifikacija prema organskim sistemima	Često (≥1/100 na <1/10)	Manje često (≥1/1000 na <1/100)	Rijetko (≥1/10000 na <1/1000)	Vrlo rijetko/izolirani slučajevi (<1/10000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Laringealni edem	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i pohrane			Anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnia, anksioznost		
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja, vrtoglavica, pospanost	Parestezija, sinkopa	
Poremećaji vida				Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		Tinnitus
Srčani poremećaji		Palpitacije		Tahikardija
Vaskularni poremećaji		Crvenilo	Hipertenzija	Hipotenzija
Poremećaji disanja, grudnog koša i medijastinuma			Bradipnea	Bronhospazam, dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina i/ili povraćanje, abdominalni bol, dijareja, dispepsija	Gastritis, konstipacija, suha usta, nadutost	Peptički ulkus, hemoragija peptičkog ulkusa, perforacije peptičkog ulkusa (vidi dio 4.4.)	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji			Hepatitis	Hepatocelularno oštećenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Urtikarija, akne, povećano znojenje	Stiven Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyll sindrom), angioedem, facijalni edem, reakcije fotosenzitivnosti, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Bol u leđima	
Bubrežni i urinarni poremećaji			Akutno zatajenje bubrega, poliurija	Nefritis ili nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema			Menstrualni poremećaji, poremećaj prostate	

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Vrtoglavica, bol, astenija, drhtavica, slabost	Periferni edem	
Istraživanje			Abnormalni rezultati testova jetre	

Gastrointestinalni: Neželjeni efekti su se najčešće javljali na gastrointestinalnom traktu. Mogu se pojaviti peptični ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, koje može biti fatalno, pogotovo kod odraslih (vidjeti dio 4.4.). Također su se tokom primjene javljali mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Kronova bolest (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza). Manje često se javljao gastritis.

Prilikom terapije NSAID su se javljali edem, hipertenzija i srčano zatajenje.

Kao i pri upotrebi drugih NSAID, mogu se pojaviti sljedeći neželjeni efekti: aseptični meningitis koji se uglavnom javlja kod pacijenata sa sistemskim lupusom eritematosusom ili miješanom bolesti vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija, te rijetko agranulocitoza i medularna hipoplazija).

Bulozne reakcije kao što su Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza se javljaju veoma rijetko.

Rezultati kliničkih istraživanja i epidemiološki podaci sugerisu da upotreba nekih od NSAID-ova (pogotovo pri visokim dozama i dugotrajnoj terapiji) može biti povezana sa blago povećanim rizikom arterijskih trombotičnih incidenata (npr. miokardijalni infarkt ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjeno djelovanje

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenog djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjeno djelovanje 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja nisu poznati. Slični lijekovi uzrokuju gastrointestinalne (povraćanje, anoreksija, abdominalni bol) i neurološke (pospanost, vrtoglavica, dezorijentacija, glavobolja) poremećaje.

U slučaju slučajne primjene prevelike doze, potrebno je odmah početi sa simptomatskom terapijom, u skladu sa pacijentovim kliničkim stanjem. Ako je primijenjeno više od 5 mg/kg kod odrasle osobe ili djeteta u toku jednog sata, potrebno je pacijentu dati aktivni ugalj.

Deksketoprofen trometamol se iz tijela može ukloniti dijalizom.

5 FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: derivati propionske kiseline.

ATC kod: M01AE17

Deksketoprofen trometamol je so trometamina S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, analgetik, antiinflamatorik i antipiretik, koji pripada skupini nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (M01AE).

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja NSAID je povezan sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom aktivnost puteva ciklooksigenaze. Tačnije inhibiraju transformaciju arahidonske kiseline u ciklične endoperoksidge, PGG₂ i PGH₂, koji prelaze u prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGE₂ α i PGD₂ i u prostaciklin PGI₂ i tromboksane (TxA₂ i TxB₂). Nadalje, inhibicija sinteze prostaglandina može uticati i na druge medijatore inflamacije, kao što su kinini, što dovodi do dodatnog indirektnog antiinflamatornog djelovanja.

Farmakodinamički efekti

U eksperimentalnim ispitivanjima provedenim na ljudima i životinjama je dokazano da deksketoprofen inhibira aktivnost i COX-1 i COX-2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim studijama je dokazana efikasna analgetska aktivnost deksketoprofen trometamola. U nekim studijama se pokazalo da početak analgetskog djelovanja počinje 30 minuta nakon primjene. Trajanje analgetskog efekta je 4-6 sati.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi nakon oralne primjene deksketoprofen trometamola se postiže nakon 30 minuta (raspon je od 15 do 60 minuta).

Kada se primjenjuje zajedno sa hranom, AUC se ne mijenja, međutim smanjuje se C_{max} deksketoprofen trometamola i produžava se vrijeme apsorpcije (povećano je t_{max}).

Distribucija

Vrijednosti poluvremena distribucije i poluvremena eliminacije deksketoprofen trometamola su 0,350 i 1,65 sati, pojedinačno. Kao što je to slučaj i sa drugim lijekovima koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme (99%), srednja vrijednost volumena distribucije je ispod 0,25 l/kg.

U farmakokinetičkim studijama višestrukog doziranja, primijećeno je da se AUC nakon posljednje primjene ne razlikuje od onog koji je izmjeren nakon pojedinačne doze, što ukazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon primjene deksketoprofen trometamola samo se S-(+) enantiomer može naći u urinu, što pokazuje da ne dolazi do konverzije R-(-) enantiomera kod ljudi.

Glavni put eliminacije deksketoprofen trometamola je konjugacija koja rezultira nastajanjem glukuronida, koju zatim slijedi eliminacija putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Predklinički podaci bazirani na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i imunofarmakologije su pokazali da nema neke posebne opasnosti za ljude kad je u pitanju primjena deksketoprofen trometamola. Ispitivanja hronične toksičnosti koja su provedena na miševima i majmunima te nije uočena razina štetnih učinaka (NOAEL) u dozama dvostruko većim od maksimalno preporučene doze za humanu upotrebu. Glavni opaženi štetni učinci, pri većim dozama kod majmuna, bila je krv u fecesu, smanjeno povećanje tjelesne težine i pri najvišoj dozi erozivne gastrointestinalne lezije. Ti su se učinci pojavili pri dozama koje su utvrđivale izloženost lijeku 14-18 puta veću od one pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Ne postoje istraživanja o kancerogenom potencijalu kod životinja.

Kao što je prepoznato za cijelu farmakološku klasu NSAID, deksketoprofen trometamol može uzrokovati promjene embrio-fetalnog preživljavanja na životinjskim modelima, i indirektno, kroz gastrointestinalnu toksičnost na trudnice, i direktno na razvoj fetusa.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Odobreno
ALMBIH
1.9.2022.

Preželatinizirani škrob
Mikrokristalna celuloza (PH 101)
Mikrokristalna celuloza (PH 102)
Natrijum škrobni glikolat
Gliceril distearat
Magnezij stearat
Koloidni silikon dioksid (Aerosil 200)
Opadry II White (Polivinilni alkohol, makrogol/PEG, titanium dioksid i talk)
Prečišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

20 film tableta pakovanih PVC/PVDC/Al blistere (2 blistera x 10 film tableta) u kartonskoj kutiji sa uputstvom za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Svaki neiskorišten proizvod ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim zakonima i procedurama prije odlaganja.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7 PROIZVOĐAČ

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.

Veysel Karani Mah. Colakoglu Sok. No:10, 34885 Sancaktepe-Istanbul, Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.

Kuddusi Cad. 23. Sok. No:1 Selcuklu/Konya, Turska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

„TUZLA-FARM“ D.O.O.

Rudarska 71, 75000 Tuzla,

Bosna i Hercegovina

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

04-07.3-2-3399/21 od 01.09.2022.

**Odobreno
ALMBIH
1.9.2022.**