

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код на РЗР: 0850	12.10.07
Одобрено: 5/25.09.07	

1. Име на лекарствения продукт

Dexofen® 25
Дексофен® 25

2. Количествен и качествен състав

Една филмирана таблетка съдържа dexketoprofen trometamol 36,9 mg, еквивалентен съответно на dexketoprofen (INN) 25 mg.

За помощните вещества: вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Бяла, кръгла филмирана таблетка с делителна черта.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерена болка в мускулно-скелетната система, при дисменорея и зъбобол.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Обща популация

В зависимост от вида и интензитета на болката, препоръчителната доза е 12,5 mg на интервали 4-6 часа или 25 mg на всеки 8 часа. Общата дневна доза не трябва да надвишава 75 mg. Dexofen® 25 не е предназначен за продължително приложение и лечението трябва да се ограничи в симптоматичния период. Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най- кратък срок от време (вижте т.4.4).

Едновременното приложение с храна забавя скоростта на абсорбция на лекарството (вж. "Фармакокинетични данни") и затова в случай на остра болка се препоръчва да се прилага поне 30 минути преди хранене.

Напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст се препоръчва лечението да започне с ниска доза в определените граници на дозировката (обща дневна доза 50 mg). Дозата може да се увеличи до препоръчаната за общата популация само след установяване на добра обща поносимост.

Нарушена чернодробна функция

Пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция може да започнат лечението с редуцирани дози (обща дневна доза 50 mg) и да се проследяват внимателно. Dexofen® 25 не трябва да се използва при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция.

Нарушена бъбречна функция

Началната доза трябва да се редуцира до 50 mg обща дневна доза при пациенти с леко нарушена бъбречна функция. Dexofen® 25 не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция.

Деца

Dexofen® 25 не е проучван при деца. Затова не са установени безопасността и ефективността и продуктът не трябва да се използва от деца.



4.3 Противопоказания

Dexofen® 25 не трябва да се прилага в следните случаи:

- пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към dexketoprofen, други НСПВС или някои от помощните вещества на продукта;
- пациенти, при които вещества със сходно действие (напр. аспирин или други НСПВС) предизвикват пристъпи на астма, бронхоспазъм, остър ринит или причиняват назални полипи, уртикария или ангионевротичен едем;
- пациенти с активна или суспектна пептична язва, анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив, язва или перфорация или хронична диспепсия;
- пациенти със стомашно-чревен кръвоизлив, кръвоизлив от друг произход или други заболявания, свързани с кървене;
- пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит;
- пациенти с анамнеза за бронхиална астма;
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция;
- пациенти с тежко нарушена чернодробна функция;
- пациенти с хеморагична диатеза или други нарушения в коагулацията;
- по време на бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При деца безопасността не е установена.

Да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за алергични състояния.

Трябва да се избягва едновременно приложение на Dexofen® 25 с други НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Пациентите в напреднала възраст са с по-висок риск за нежелани реакции към НСПВС. Особено стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация може да са фатални (вж. т. 4.2).

Стомашно-чревен кръвоизлив, язва или перфорация, които може да са фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без симптоми или предшестваща анамнеза за сериозни стомашно-чревни нарушения.

Някои епидемиологични проучвания показват, че dexketoprofen може да е свързан с висок риск от тежка стомашно-чревна токсичност, характерна за някои други НСПВС, особено във високи дози (вж. също 4.1 или 4.3).

Рискът от стомашно-чревен кръвоизлив, язва или перфорация е по-висок при увеличаване дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. т. 4.3) и при напреднала възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниска доза.

При тези пациенти, както и при пациенти, при които се налага приложение на ниски дози аспирин и други лекарства, които могат да увеличат стомашно-чревния риск, трябва да се има предвид комбинирано лечение с протективни агенти (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа (вж. 4.5).



Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в напреднала възраст, трябва да съобщават за всеки необичаен стомашно-чревен симптом (особено стомашно-чревен кръвоизлив), особено в началните етапи на лечение.

Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат лекарства, които могат да увеличат риска от кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти, напр. warfarin, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромбоцитни лекарства, като аспирин (вж. т. 4.5).

Ако при прием на Dexofen® 25 възникне стомашно-чревен кръвоизлив или язва, лечението трябва да се преустанови.

НСПВС трябва да се прилагат внимателно при пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявания (улцеративен колит, болест на Крон), тъй като тяхното заболяване може да се изостри (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Както при всички НСПВС, трябва да се търсят всякакви анамнестични данни за езофагит, гастрит и/или пептична язва, за да се осигури пълното им излекуване преди започване на лечението с dexketoprofen trometamol.

Всички неселективни НСПВС могат да инхибират тромбоцитната агрегация и да удължат времето на кървене чрез инхибиране на простагландиновата синтеза. Ето защо не се препоръчва приложението на dexketoprofen trometamol при пациенти, които получават други лекарства, повлияващи хемостазата, като варфарин или други кумарини или хепарин (вж. т. 4.5).

Както всички НСПВС, може да се повишат плазмените нива на уреята и креатинина. Както при други инхибитори на простагландиновата синтеза, може да се появят нежелани реакции от страна на бъбреците, които да доведат до гломерулонефрит, интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром и остра бъбречна недостатъчност.

Подобно на други НСПВС, може да се предизвика преходно леко увеличение на някои чернодробни стойности, както и значително увеличение на SGOT и SGPT. В случай на значително увеличение на тези стойности, лечението трябва да се преустанови.

Dexofen® 25 трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от хемопоетични нарушения, системен лупус еритематодес или смесена съединително-тъканна болест.

Подобно на други НСПВС, dexketoprofen може да маскира симптомите на инфекциозно заболяване.

Внимание се изисква при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция, анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани задръжка на течности и оток във връзка с приложение на НСПВС, както и при пациенти с други състояния, предразполагащи към задръжка на течности. При такива пациенти, употребата на НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и задръжка на течности. Внимание се изисква също и при пациенти, които са на лечение с диуретици или такива, при които е вероятно да е налице хиповолемия, тъй като съществува повишен риск от нефротоксичност. Необходимо е специално внимание при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване, особено при тези с предходни епизоди на сърдечна недостатъчност, тъй като може да има повишен риск от предизвикване на сърдечна недостатъчност.



Внимание се изисква също и при лечение на пациенти в напреднала възраст, при които обикновено е по-вероятно да се проявят нежелани реакции. Последниците, т.е. кървене от стомашно-чревния тракт и/или перфорация, са дозозависими, често са тежки и може да възникнат без предупредителни симптоми или предшестваща анамнеза и по всяко време на лечението. Пациентите в напреднала възраст е по-вероятно да страдат от нарушения на бъбречната, сърдечно-съдовата и чернодробната функция.

Тежки кожни реакции (някои от тях фатални), включително ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза са съобщавани много рядко във връзка с приложението на НСПВС (вж. т. 4.8). Рискът за тези реакции е най-висок рано в курса на лечението, като в по-голяма част от случаите началото на реакциите е през първия месец от лечението. Dexofen® 25 трябва да се преустанови при първата проява на кожен обрив, мукозни лезии или друг признак на свръхчувствителност.

Подобно на другите НСПВС, приложението на dexketoprofen trometamol може да наруши фертилитета у жената и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат проблеми със забременяването или които се изследват за безплодие, трябва да се има предвид преустановяване на лечението с dexketoprofen trometamol.

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при dexketoprofen. Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с dexketoprofen само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Следните взаимодействия се отнасят по принцип за нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС):

Комбинации, които не се препоръчват:

- други НСПВС, включително високи дози салицилати (≥ 3 g/ден): едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от стомашно-чревни язва или кръвоизлив посредством синергичен ефект;
- перорални антикоагуланти: повишен риск от хеморагични ефекти на пероралните антикоагуланти (поради висока степен на свързване с плазмените протеини на dexketoprofen и инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно-чревната лигавица). Ако комбинираното лечение не може да се избегне е необходимо близко клинично наблюдение и проследяване на клиничните параметри;



- хепарини: повишен риск от кървене (поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно-чревната лигавица) Ако комбинираното лечение не може да се избегне е необходимо близко клинично наблюдение и проследяване на клиничните параметри;
- кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревна язва или кръвоизлив (вж. т. 4.4).
- литий (описано е с няколко НСПВС): НСПВС повишават нивата на литий в кръвта, които могат да достигнат токсични стойности (понижено бъбречно излъчване на литий). Следователно този параметър трябва да се проследява при започване, адаптиране и преустановяване на лечението с dexketoprofen;
- метотрексат, използван във високи дози от 15 mg/седмица или повече: засилена хематологична токсичност на метотрексат посредством понижаване на бъбречния му клирънс от противовъзпалителни средства по принцип;
- хидантоини и сулфонамиди: токсичното действие на тези вещества може да се засили.

Комбинации, които изискват предпазни мерки:

- диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецептор: dexketoprofen може да понижи ефектите на диуретиците и антихипертензивните лекарства. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на вещества, потискащи циклооксигеназата и АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти може да доведе до допълнително нарушения на бъбречна функция, което обикновено е обратимо. В случай на комбинирано предписване на dexketoprofen и диуретик е важно да се осигури адекватно хидратиране на пациента и да се изследва бъбречната функция при започване на лечението (вж. т. 4.4 *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).
- метотрексат, използван в ниски дози, по-малко от 15 mg/седмица: хематологичната токсичност на метотрексат се засилва посредством понижението на бъбречния му клирънс от противовъзпалителните средства по принцип. Ежеседмично изследване на кръвната картина през първите седмици от комбинираното лечение. Засилено наблюдение при наличие дори и на леко увреждане на бъбречната функция, както и при пациенти в напреднала възраст;
- пентоксифилин: повишен риск от кървене. По-активно клинично наблюдение и по-често изследване на времето на кървене;
- зидовудин: риск от засилване на токсичността върху еритроцитната редица посредством действие върху ретикулоцитите с възникване на тежка анемия една седмица след започване на НСПВС. Проверка на пълната кръвна картина и броя на ретикулоцитите една до две седмици след започване на лечението с НСПВС;
- сулфанилурейни лекарства: НСПВС могат да засилят хипогликемичния ефект на сулфанилурейните лекарства посредством изместването им от местата за свързване с плазмените протеини.

Взаимодействия, които трябва да се имат предвид:

- бета-блокери: лечението с НСПВС може да понижи антихипертензивното им действие посредством инхибиране синтеза на простагландините;



- циклоспорин и такролимус: нефротоксичността може да се засили от НСПВС, посредством медиран от простагландините ефект върху бъбреците. По време на комбинирано лечение трябва да се изследва бъбречната функция;
- тромболитици: повишен риск от кървене;
- антитромбоцитни лекарства и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI): повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. т. 4.4).
- пробенецид: плазмените концентрации на dexketoprofen може да се повишат; това взаимодействие може да се дължи на инхибиране на мястото на бъбречната тубулна секреция и на глюкороновата конюгация и се изисква адаптиране на дозата на dexketoprofen;
- сърдечни гликозиди: НСПВС могат да увеличат плазмената концентрация на гликозидите;
- мифепристон: поради теоретичния риск за промяна в ефективността на мифепристон от инхибиторите на простагландиновата синтеза, НСПВС не трябва да се използват за повече от 8-12 дни след приложението на мифепристон;
- квинолонови антибиотици: опитите у животни показват, че високи дози квинолони в комбинация с НСПВС могат да увеличат риска от проява на конвулсии.

4.6 Бременност и кърмене

Dexofen® 25 не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Наличната информация не е достатъчна, за установяване безопасността при приложение на Dexofen® 25 по време на бременност.

При изследвания с животни при прилагане на високи дози е установено въздействие върху фетуса, което вероятно се дължи на инхибиторното действие на dexketoprofen върху простагландиновата синтеза.

НСПВС могат да потиснат маточните контракции и да забавяват раждането. Могат да предизвикат вътрематочна констрикция или затваряне на ductus arteriosus, което води до неонатална белодробна хипертония и дихателна недостатъчност. НСПВС могат да потиснат функцията на феталните тромбоцити и феталната бъбречна функция, което да доведе до олигохидрамнион и неонатална анурия.

Не е известно дали при хората dexketoprofen се излъчва с кърмата.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарството може да окаже леки или умерени ефекти върху способността за шофиране или работа с машини, поради възможното предизвикване на замаяност или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаваните в клиничните проучвания нежелани реакции като поне възможно свързани с dexketoprofen trometamol, както и съобщаваните нежелани реакции след пускането на пазара на Dexofen® 25 са представени по-долу в таблица, като са класифицирани по система орган-клас и подредени по честота:

Система орган-клас	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1.0%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/Изолирани съобщения (<0.01%)
Нарушения от страна на кръвта и				неутропения, тромбоцитопения



лимфната система				
Нарушения на имунната система				анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето			анорексия	
Психиатрични нарушения		нарушения в съня, безпокойство		
Нарушения на нервната система		главоболие, замаяност	парестезии, синкоп	
Нарушения на очите				замъглено зрение
Нарушения на уши и лабиринт		вертиго		шум в ушите
Сърдечни нарушения		палпитации		тахикардия
Съдови нарушения		зачервяване	хипертония	хипотония
Нарушения на дихателната система, гръдния кош и медиастиnuma			брадипнея	бронхоспазм, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	гадене и/или повръщане коремна болка, диария, диспепсия	гастрит, запек, сухота в устата, метеоризъм	пептична язва, хеморагия или перфорация на пептична язва (вж. 4.4)	панкреатит
Чернодробно-жлъчни нарушения				хепатоцелуларни увреждане
Нарушения на кожа и подкожна тъкан		обрив	уртикария, акне, засилване на потенето	булозни реакции (синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза), ангионевротичен оток, фациален оток, реакции на фоточувствителност, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната и на съединителната тъкан			болка в гърба	
Бъбречни и пикочни нарушения			полиурия	нефрит или нефротичен синдром
Нарушения на половата система и гърдите			менструални нарушения; нарушения от страна на простатата	



Общи нарушения и състояния на мястото на приложение		умора, болка, астения, ригор, обща слабост	периферен оток	
Изследвания			абнормни стойности на чернодробните проби	

Възможно е да се появят следните нежелани реакции, защото са наблюдавани с други нестероидни противовъзпалителни средства и вероятно са свързани с инхибиторите на простагландиновата синтеза: асептичен менингит, който може да възникне предимно при пациенти със системен лупус еритематодес или смесена съединително-тъканна болест; хематологични реакции (пурпура, апластична и хемолитична анемия и рядко агранулоцитоза и костно-мозъчна хипоплазия).

Подобно на други НСПВС, най-честите нежелани реакции са стомашно-чревни. Може да се наблюдават пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, понякога фатални, особено в напреднала възраст (вж. 4.4). След приложение са съобщавани гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматит, екзацербация на колит или болест на Крон (вж. т. 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте т. 4.4.). Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

4.9 Предозиране

При случаен или прекомерен прием, незабавно трябва да се започне симптоматично лечение и в зависимост от клиничното състояние на пациента. Ако са приети повече от 5 mg/kg от възрастен или дете в рамките на един час трябва да се приложи активен въглен.

Dexketoprofen trometamol може да се отстрани чрез диализа.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Dexketoprofen trometamol е трометаметинова сол на S-(+)-2-(3-бензоилфенил)пропионова киселина и е аналгетично, противовъзпалително и антипиретично лекарство, което принадлежи към групата на нестероидните противовъзпалителни средства (M01AE).

Механизмът на действие на нестероидните противовъзпалителни средства е свързан с понижаване на синтезата на простагландините чрез инхибиране на каскадата на циклооксигеназата. Специфично се инхибира превръщането на арахидоновата киселина в циклични ендопероксиди, P_gG₂ и P_gH₂, които продуцират простагландини P_gE₁, P_gE₂, P_gF₂α и P_gD₂, както и простациклин P_gI₂ и тромбокساني (TxA₂ и TxB₂). Освен това инхибирането на синтезата на простагландините може да засегне и други медиатори на възпалението като кинини, предизвиквайки индиректно действие, което може да бъде адитивно към директното.



При експериментални животни и при хора е демонстрирано, че dexketoprofen инхибира действието на COX-1 и COX-2.

Клиничните проучвания, извършени при няколко болкови модела, демонстрират ефективното обезболяващо действие на dexketoprofen trometamol. В някои проучвания началото на аналгетичното действие се проявява до 30 минути след приложението. Аналгетичният ефект е с продължителност от 4 до 6 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на dexketoprofen trometamol при хора, C_{max} се постига на 30-тата минута (в границите 15 – 60 минути).

Времето на полживот във фазата на разпределение и на елиминиране на dexketoprofen trometamol е съответно 0.35 часа и 1.65 часа. Както при други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини (99%), обемът на разпределение е средно под 0.25 l/kg. Основният път на елиминиране на dexketoprofen е с глюкуронова конюгация, последвана от излъчване през бъбреците.

След приложение на dexketoprofen trometamol, в урината се открива само енантиомера S-(+), което показва че при хората не се наблюдава превръщане в енантиомера R-(-).

При фармакокинетични проучвания с монократно приложение се наблюдава, че AUC (площта под кривата) след последното приложение не се различава от получената след еднократно приложение, което показва, че няма кумулиране на лекарството.

При едновременно приложение с храната AUC не се променя, въпреки че C_{max} на dexketoprofen trometamol се понижава и скоростта на абсорбция се забавя (увеличава се t_{max}).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск за хората, като се основават на конвенционални изследвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и имунофармакология. Проведените върху мишки и маймуни изследвания за хронична токсичност са показали ниво на липса на нежелани ефекти (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) при 3 mg/kg/ден. Основните нежелани реакции, наблюдавани при високи дози са били стомашно-чревни ерозии и язви, които се развиват в зависимост от дозата.

6. Фармацевтични свойства

6.1 Списък на помощните вещества

Maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate, glycerol palmitostearate, hypromellose, titanium dioxide, propylene glycol, macrogol 6000.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C; блистерите да се съхраняват в картонената кутия, за да са защитени от светлина.



6.5 Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в блистери (PVC-алуминий блистер).
Dexofen® 25 от 10, 30 или 50 таблетки

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. Притежател на разрешението за употреба

MENARINI INTERNATIONAL O. L. S. A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
LUXEMBOURG

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20010826

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

24.07.2001

10. Дата на актуализация на текста

Март 2007

