

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Дексофен® инжект 50 mg/2 ml инжекционен разтвор

Dexofen® inject 50 mg/2 ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
на продукта - Приложение 1	
Към РУ	24.10.08
Одобрено: 22/16.09.08	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексофен инжект 50 mg/2 ml инжекционен разтвор

Dexofen inject 50 mg/2 ml, solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа: декскетопрофен (dexketoprofen) 50 mg (като декскетопрофен трометамол, dexketoprofen trometamol). Всеки ml от инжекционния разтвор съдържа декскетопрофен (dexketoprofen) 25 mg (като декскетопрофен трометамол, dexketoprofen trometamol) и като помощни вещества: 100 mg етанол (96 процентен) и 4,0 mg натриев хлорид.

За пълен списък на помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър и безцветен разтвор.

pH (6,5 – 8,5).

Осмоларитет (270-328 mOsm/l).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на остра, умерена до силна болка, например постоперативна болка, бъбречна колика, болки в гърба, когато пероралното приложение не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчителната доза е 50 mg на всеки 8-12 часа. При необходимост приложението може да се повтори след 6 часа. Общата дневна доза не трябва да надвишава 150 mg.

Дексофен® инжект е предназначен за краткосрочно лечение и приложението му трябва да се ограничи само в острия симптоматичен период (не повече от два дни). При възможност трябва да се премине на перорална аналгетична терапия. 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 раздел 4.4).

При умерена до силна постоперативна болка, *Дексофен® инжект* може да се комбинира с опиоиден аналгетик, ако е показан, в същата дозировка, която се препоръчва и за възрастни пациенти (вж. раздел 5.1).

Напреднала възраст



По принцип не се налага адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Въпреки това, поради физиологично понижена бъбречна функция, при леко бъбречно увреждане се препоръчва по-ниска доза – 50 mg обща дневна доза (вж. раздел 4.4).

Чернодробно заболяване

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (резултат от 5 до 9 по Child-Pugh), дозата трябва да се намали до 50 mg обща дневна доза при редовно проследяване на чернодробната функция (вж. раздел 4.4). *Дексофен® инжект* не трябва да се използва при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (резултат от 10 до 15 по Child-Pugh) (вж. раздел 4.3).

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирън 50-80 ml/min), дозата трябва да се намали до 50 mg обща дневна доза (вж. раздел 4.4). *Дексофен® инжект* не трябва да се прилага при пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. раздел 4.3).

Деца и юноши

Дексофен® инжект не е проучен при деца и юноши. Тъй като сигурността и ефективността не е проучена, лекарството не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Дексофен® инжект може да се прилага интрамускуно или интравенозно:

- интрамускулно приложение: съдържанието на една ампула (2 ml) *Дексофен® инжект* се прилага бавно, дълбоко мускулно;
- интравенозно приложение:
 - интравенозна инфузия: разтворът се разрежда, както в описано в раздел 6.6 и се прилага като бавна интравенозна инфузия с продължителност 10-30 минути. Разтворът трябва да се пази от естествена дневна светлина.
 - интравенозно болус приложение: съдържанието на една ампула (2 ml) *Дексофен® инжект* може да се приложи бавно болус интравенозно в продължение не по-малко от 15 секунди.

Инструкции за правилна употреба

При интрамускулно или интравенозно болус приложение на *Дексофен® инжект*, разтворът трябва да се приложи веднага след аспирирането му от цветната ампула (вж. също раздел 6.2 и 6.6).

При интравенозна инфузия, разтворът трябва да се разрежи, като се спазват правилата на антисептиката и се пази от естествена дневна светлина (вж. също раздел 6.3 и 6.6).

4.3 Противопоказания

Дексофен® инжект не трябва да се прилага при следните случаи:

- пациенти със свръхчувствителност към декскетопрофен, към някое друго НСПВС или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- пациенти, при които вещества с подобно действие (напр. ацитилсалицилова киселина или други НСПВС) предизвикват астматични пристъпи, бронхоспазм, остър ринит или причиняват назална полипоза, уртикария или ангионевротичен едем;
- пациенти с активна или suspectна пептична язва/кръвоизлив, анамнеза за рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кръвоизлив);



- пациенти със стомашно-чревен кръвоизлив, кръвоизлив от друг произход или други заболявания, свързани с кървене;
- пациенти с анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- пациенти с болест на Крон или улцерозен колит;
- пациенти с анамнеза за бронхиална астма;
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min);
- пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (Child-Pugh score 10 – 15);
- пациенти с хеморагична диатеза и други коагулационни нарушения;
- по време на трети триместър на бременността и по време на кърмене (вж. раздел 4.6).

Дексофен® инжект е противопоказан за невроаксиално (интратекално или епидурално) приложение, тъй като съдържа етанол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е изследвана безопасността при приложението у деца и юноши.

При пациенти с анамнеза за алергични състояния трябва да се прилага с внимание.

Трябва да се избягва едновременно приложение на *Дексофен®* инжект 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 раздел 4.2 и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

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. Ако при приложение на *Дексофен®* инжект възникне стомашно-чревен кръвоизлив или язва, лечението трябва да се преустанови.

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. раздел 4.3) и при напреднала възраст.

Напреднала възраст: пациентите в напреднала възраст са с по-висок риск за нежелани реакции към НСПВС, особено стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация, които може да са фатални (вж. раздел 4.2).

Тези пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниска доза.

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. раздел 4.8).

Както при всички НСПВС, трябва внимателно да се търси анамнеза за езофагит, гастрит и/или пептична язва, с цел тяхното напълно излекуване преди започване на лечение с декскетопрофен трометамол. Пациентите със стомашно-чревни симптоми или с анамнеза за стомашно-чревно заболяване трябва да се наблюдават за храносмилателно нарушения, особено за стомашно-чревно кървене.

При тези пациенти, както и при пациенти, при които трябва едновременно да се прилагат ниски дози аспирин или други лекарства, които могат да увеличат стомашно-чревни риск, трябва да се има предвид комбинирано лечение с протективни агенти (напр.



мизопропрост или инхибитори на протонната помпа) трябва да се имат предвид (вж. раздел 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. раздел 4.5).

Всички неселективни НСПВС могат да инхибират тромбоцитната агрегация и да удължат времето на кървене чрез инхибиране простагландиновата синтеза. В контролирани клинични изпитвания е проучено едновременно приложение на декскетопрофен трометамол и профилактични дози нискомолекулярен хепарин в постоперативния период, при което не са наблюдавани ефекти върху коагулационните параметри. Независимо от това, пациенти, приемащи лекарства, които повлияват хемостазата, напр. варфарин или други кумарини или хепарини, трябва внимателно да се проследяват при приложение на декскетопрофен трометамол (вж. раздел 4.5).

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 задръжка на течности и отоци, 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 декскетопрофен трометамол.

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 декскетопрофен трометамол 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).

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. раздел 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. *Дексофен® инжект* трябва да се преустанови при първата проява на кожен обрив, мукозни лезии или друг признак на свръхчувствителност.

Подобно на другите НСПВС, може да се наблюдава повишение на плазмената урея и креатинин. Подобно на другите инхибитори на простагландиновата синтеза, приложението може да се свърже с нежелани лекарствени реакции от страна на бъбреците, които могат да доведат до гломерулонефрит, интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром или остра бъбречна недостатъчност.

Подобно на другите НСПВС, може да се наблюдава преходно леко повишение на някои чернодробни параметри и значимо повишение на SGOT и SGPT. В случай на значително повишение на тези параметри, лечението трябва да се преустанови.

Внимание се изисква при пациенти с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция, анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност. При тези пациенти приложението на НСПВС може да доведе до нарушение на бъбречната функция, задръжка на течности и отоци. Внимание се налага и при пациенти на диуретична терапия или при



риск от хиповолемия поради повишен риск от нефротоксичност. Особено внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване, особено при тези с предшестващи епизоди на сърдечна недостатъчност, тъй като е налице повишен риск от предизвикване на сърдечна недостатъчност.

Пациентите в напреднала възраст често страдат от нарушена бъбречна, сърдечно-съдова или чернодробна функция (вж. раздел 4.2).

Дексофен® инжект трябва да се прилага внимателно при пациенти с хемопоеитични нарушения, системен лупус еритематодес или смесена съединително-тъканна болест.

Подобно на други НСПВС, dexketoprofen може да маскира симптомите на инфекциозни заболявания. В изолирани случаи е описано утежняване на мекотъканни инфекции в преходна връзка с приложението на НСПВС. Ето защо на пациентите се препоръчва незабавно да се консултират с лекар при симптоми на бактериална инфекция или влошаване на състоянието по време на лечението.

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. *Дексофен® инжект* не трябва да се прилага по време на първи и втори триместър на бременността освен ако не е абсолютно необходимо.

Всяка ампула *Дексофен® инжект* съдържа 200 mg етанол, което е еквивалентно на 5 ml бира или 2,08 ml вино за доза.

Вреден е за тези, които страдат от алкохолизъм.

Да се има предвид при бременни и кърмещи жени, деца и високо-рискови групи, като напр. при пациенти с чернодробно заболявания или епилепсия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. есенциално "без натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По принцип за НСПВС са характерни следните взаимодействия:

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;
- антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите, напр. варфарин (вж. раздел 4.4), 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 кръвене (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. раздел 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 понижение на бъбречния му клирънс от противовъзпалителни средства по принцип;
- хидантоини и сулфонамиди: токсичното действие на тези вещества може да се засили.

Комбинации, при които се налага внимание:

- 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, подтискащи 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. раздел 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.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

- бета-блокери: лечението с НСПВС може да понижи антихипертензивното им действие посредством инхибиране синтезата 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. раздел 4.4).
- пробенецид: плазмените концентрации на декскетопрофен 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 декскетопрофен;
- 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;



- квинолони: 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

Дексофен® инжект е противопоказан през трети триместър на бременността и по време на кърмене (вж. раздел 4.3).

Бременност

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания повдигат съмнение за повишен риск от аборт и сърдечна малформация или гастрошизис след приложение на инхибитори на простагландиновата синтеза при ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечносъдови малформации се увеличава от по-малко от 1 % до около 1,5 %. Счита се, че рискът се увеличава с увеличение на дозата и продължителността на лечението. При животни е демонстрирано, че инхибиторите на простагландиновата синтеза водят до увеличени пре- и постимплантационни загуби и ембрио-фетален леталитет. В допълнение към това при приложение на инхибитори на простагландиновата синтеза при животни по време на органогенезата се наблюдават различни малформации, включително и сърдечно-съдови. Независимо от това, проучванията с животни с декскетопрофен трометамол не са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). По време на първия и втория триместър от бременността, декскетопрофен не трябва да се прилага, освен ако няма категорична необходимост. Ако декскетопрофен се използва от жени, които се опитват да забременеят или по време на първи или втори триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа ниска и продължителността на лечение трябва да е възможно най-кратка.

По време на трети триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновата синтеза може да излагат плода на:

- кардиопулмонарна токсичност (с преждевременно затваряне на диктус артериозус и белодробна хипертензия);
- нарушена бъбречна функция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олиго-хидрамнион;

а майката и новороденото в края на бременността до:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се наблюдава дори при много ниски дози;
- подтискане на маточните контракции, което води до забавено или удължено раждане.

Не е известно дали dexketoprofen се излъчва с кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дексофен® инжект може леко до умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да доведе до замаяност и сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата са описани нежеланите реакции, които са поне вероятно свързани с парентералното приложение на dexketoprofen trometamol, както и нежеланите реакции, докладвани след пускане на пазара на *Дексофен®* инжект, подредени по системно-органна класификация и по честота.

Система/орган	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/ изолирани съобщения (<0.01%)



Система/орган	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/ изолирани съобщения (<0.01%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	---	Анемия	---	Неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	---	---	Хипергликемия, хипогликемия, хипертригли- церидемия, анорексия	---
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	---	Главоболие, замаяност, γ сънливост	Парестезии, синкоп	---
Нарушения на очите	---	Замъглено виждане	---	---
Нарушения на ухото и лабиринта	---	---	Тинитус	---
Сърдечни нарушения	---	---	Екстрасистоли, тахикардия	---
Съдови нарушения	---	Хипотония, горещи вълни	Хипертония, повърхностен тромбофлебит	---
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	---	---	Брадикардия	Бронхоспазъм, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане	Коремна болка, диспепсия, диария, констипация, хематемеза, сухота в устата	Пептична язва, кръвоизлив от пептична язва или перфорация на пептична язва (вж. раздел 4.4.)	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	---	---	Жълтеница	Хепатоцелуларно увреждане



Система/орган	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/ изолирани съобщения (<0.01%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	---	Дерматит, сърбеж, кожен обрив, повишено изпотяване	Уртикария, акне	Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Лайл), ангионевротичен оток, фациален оток, реакции на фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	---	---	Мускулна скованост, ставна скованост, мускулни крампи, болки в гърба	---
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	---	---	Полиурия, болка в бъбреците, кетонурия, полиурия	Нефрит или нефротичен синдром)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	---	---	Менструални нарушения, засягане на простатата	---
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в мястото на инжектирането, реакции на мястото на инжектиране то, включително възпаление, посиняване или кръвоизлив	Висока температура, отпадналост, болки, студени тръпки.	Втрисане, периферен оток	
Изследвания	---	---	Абнормни чернодробни функционални проби	---

Стомашно-чревни: най-честите наблюдавани нежелани реакции са стомашно-чревни. Може да се наблюдават пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, понякога фатални, особено в напреднала възраст (вж. раздел 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. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Порядко е наблюдаван гастрит. Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Подобно на други НСПВС, могат да се появят и следните нежелани лекарствени реакции: асептичен менингит, който се проявява най-вече при пациенти със системен лупус еритематозус или смесена съединително-тъканна болест; хематологични реакции (пурпура, апластична и хемолитична анемия, рядко агранулоцитоза или костно-мозъчна хипоплазия).

Булозни реакции, като синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза (много рядко).

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) (вж. раздел 4.4.).

4.9 Предозиране

Не са известни симптомите при предозиране. Подобни лекарствени продукти водят до гастроинтестинални (повръщане, анорексия, коремна болка) и неврологични (сомнолентност, вертиго, дезориентация, главоболие) нарушения.

В случай на непредумишлено предозиране или приложение на по-висока доза се налага незабавно симптоматично лечение в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Декскетопрофен трометамол може да се елиминира с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: пропионова киселина и производни

АТС код: M01AE17

Декскетопрофен трометамол е трометаминова сол на S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid – лекарство с аналгетични, противовъзпалителни и антипиретични свойства, което принадлежи към нестероидните противовъзпалителни средства (M01AE).—групата на пропионовата киселина и производни.

Механизмът на действие на нестероидните противовъзпалителни средства се свързва с намаление на простагландиновата синтеза чрез инхибиране на циклооксигеназата. По-специално е налице инхибиране на превръщането на арахидонова киселина в циклични ендопероксидази, P_gG₂ и P_gH₂, които образуват P_gE₁, P_gE₂, P_gF₂α и P_gD₂ и също простациклини P_gI₂ и тромбоксани (TxA₂ и TxB₂). В допълнение инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе други възпалителни медиатори. Освен това, инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе и други медиатори на възпалението, като кинините. Това е един индиректен ефект, който допълва директното действие.

В проучвания при животни и хора е доказано, че декскетопрофен инхибира активността на COX-1 и COX-2.

Клинични проучвания върху различни болкови модели демонстрират ефективна аналгетична активност на декскетопрофен трометамол.

Аналгетичният ефект на декскетопрофен трометамол, приложен интрамускулно или интравенозно при умерена до силна болка, е доказан в няколко проучвания – хирургични болкови модели (ортопедични, гинекологични/коремни хирургични операции), както и при мускулно-скелетна болка (модели при остра болка в кръста) и бъбречна колика.



В проучванията началото на аналгетичното действие е бързо, като в рамките на първите 45 минути се достига пиков аналгетичен ефект. Продължителността на аналгетичния ефект при приложение на 50 mg декскетопрофен обикновено е 8 часа.

Клинични проучвания за лечение на постоперативна болка демонстрират, че комбинираното приложение на *Дексофен® инжект* и опиоиди сигнификантно намалява дозата на опиоида. В проучвания при постоперативна болка пациентите получават морфин чрез апаратура за контролирана от пациента аналгезия. Пациентите, лекувани с декскетопрофен, се нуждаят от значително по-малко морфин (между 30-45 %), в сравнение с пациентите от плацебо-групата.

5.2 Фармакокинетични свойства

При интрамускулно приложение на декскетопрофен трометамол на хора, пикови концентрации се достигат на 20-та минута (от 10 до 45 минути). За еднократни дози от 25 mg и 50 mg, площта под кривата (AUC, area under the curve) е пропорционална на приложената доза както при интрамускулно, така и при интравенозно приложение.

Във фармакокинетични проучвания с приложение на многократни дози е наблюдавано, че C_{max} и AUC след последното интрамускулно или интравенозно приложение не се различават от тези, получени след еднократна доза, което показва, че лекарството не акумулира.

Подобно на други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини (99 %), обемът на разпределение има средна стойност под 0,25 l/kg. ~~Времето за~~ полуразпределение е средно 0,35 часа, а времето на полуживот е средно 1-2,7 часа. Основният път на елиминиране на декскетопрофен е глюкуронова конюгация и последваща бъбречна екскреция.

След приложението на декскетопрофен трометамол, в урината се отделя само S-(+)-енантиомера, което демонстрира, че при хората няма конверсия в R-(-)-енантиомер.

При здрави хора в напреднала възраст (≥ 65 години), експозицията на лекарството е значително по-висока, в сравнение с млади доброволци, след еднократно и многократно перорално приложение (до 55 %), докато в пиковите плазмени концентрации и времето за достигането им липсват статистически значими разлики. Средното време на полуживот се удължава след еднократно и многократно приложение (до 48 %) и общият клирънс намалява.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни при конвенционални проучвания за безопасност, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, репродуктивната токсичност и имуно-фармакологията не показват специфични рискове при хора, освен вече споменатите в другите раздели на кратката характеристика на продукта. Проучванията за хронична токсичност при мишки и маймуни показват, че нивото на липса на нежелани лекарствени реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) е 3 mg/kg/ден. Главните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при високи дози, са гастроинтестинални ерозии и улцерации, които са дозозависими.

Подобно на целия фармакологичен клас НСПВС, декскетопрофен трометамол може да причини промени в ембрио-феталната преживяемост при животински модели, като действа както индиректно, чрез гастроинтестинална токсичност при бременните майки, така и директно върху развитието на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96 процентен)



Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Дексофен® инжект не трябва да се смесва в малък обем (напр. в спринцовка) с разтвори на допамин, прометазин, пентазоцин, петидин или хидроксизин, тъй като това може да доведе до преципитация на разтвора.

Разредените инфузионни разтвори се приготвят, както е описано в раздел 6.6. и не трябва да се смесват с прометазин или пентазоцин.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези, споменати в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години.

След разреждане според инструкциите в раздел 6.6, разреденият разтвор е показал химическа стабилност в продължение на 24 часа, при температура под 25 °C и защитен от естествена дневна светлина.

От микробиологична гледна точка, лекарството трябва да се приложи веднага. Ако не се прилага веднага, то условията и времето за съхранение преди приложението са задължение на потребителя и обикновено не трябва да бъде съхранявано повече от 24 часа при температура 2-8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Ампулите да се съхраняват в картонената кутия, за да се пазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Ампула от цветно стъкло тип I, съдържаща 2 ml инжекционен разтвор.

Опаковка, съдържаща 1, 5, 6, 10, 20, 50 или 100 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба).

6.6 Инструкции за употреба

Дексофен® инжект е показал съвместимост при смесване в малки обеми (напр. в спринцовка) с инжекционни разтвори на хепарин, лидокаин, морфин и теофилин.

За приложение под формата на интравенозна инфузия, съдържанието на една ампула (2 ml) от *Дексофен®* инжект трябва да се разрежи в обем от 30 до 100 ml физиологичен разтвор, глюкоза или разтвор на Ringer lactate. Разтворът трябва да се разрежи асептично и да се пази от дневна светлина (вж. също раздел 6.3). Разреденият разтвор е прозрачна течност.

Дексофен® инжект разреден в обем 100 ml физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза е показал съвместимост със следните лекарствени продукти: допамин, хепарин, хидроксизин, лидокаин, морфин, петидин и теофилин.

Не се наблюдава абсорбция на лекарственото вещество на *Дексофен®* инжект при съхраняването му в пластмасови сакчета или приспособления за приложение, изготвени от етилвинилацетат (EVA), целулозен пропионат (CP), полиетилен с ниска плътност (LDPE) и поливинилхлорид (PVC).

Дексофен® инжект е предназначен за еднократна употреба и всяко неизползвано количество трябва да се унищожи. Трябва да се използват само бистри и прозрачни



разтвори. Преди приложението, разтворът трябва да се провери визуално дали е бистър и прозрачен и не трябва да се използва, ако се забележи нещо особено.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050451/08.09.2005

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

08.09.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2008 г.

