

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeldinor 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg dexketoprofenu ve formě dexketoprofen-trometamolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, válcovité, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou s vyraženým DZ2 na jedné straně.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

Přibližné rozměry potahované tablety jsou průměr $9,3 \pm 0,3$ mm a výška $3,85 \pm 0,15$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xeldinor je indikován u dospělých ke krátkodobé symptomatické léčbě bolesti mírné až střední intenzity, jako je muskuloskeletální bolest, dysmenorea, bolest zubů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Podle charakteru a závažnosti bolesti se doporučuje obvykle užívat 12,5 mg (polovinu tablety) každých 4–6 hodin nebo 25 mg každých 8 hodin. Celková denní dávka nesmí přesáhnout 75 mg. Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou ke kontrole příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Přípravek Xeldinor není určen k dlouhodobé léčbě a léčba musí být omezena pouze na dobu přítomnosti symptomů.

Pediatrická populace

Dexketoprofen nebyl u dětí a dospívajících studován. Proto nebyla stanovena bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících a tento přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím.

Starší pacienti

U starších pacientů se doporučuje zahájit léčbu na spodní hranici dávkového rozmezí (celková denní dávka 50 mg). Dávkování může být zvýšeno na dávky doporučené pro běžnou populaci pouze po předchozím ujištění se, že pacient/ka lék dobře snáší.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být léčba zahájena nižší dávkou (celková denní dávka 50 mg) a pacienti mají být pečlivě sledováni. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nesmí přípravek Xeldinor užívat (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60–89 ml/min) má být počáteční dávka snížena na celkovou denní dávku 50 mg (viz bod 4.4). Přípravek Xeldinor je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min) (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tableta se má zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody). Užívání léku současně s jídlem zpomaluje jeho vstřebávání (viz Farmakokinetické vlastnosti), a proto se v případech akutní bolesti doporučuje užívat přípravek alespoň 30 minut před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- hypersenzitivní reakce v anamnéze jako astma, bronchospasmus, akutní rinitida, nosní polypy, kopřivka nebo angioneurotický edém spojené s podáním kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antiflogistik (NSA).
- známé fotoalergické nebo fototoxické reakce při léčbě ketoprofenem nebo fibráty
- pacienti s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace související s předchozí léčbou NSA.
- aktivní peptický vřed/gastrointestinální krvácení nebo gastrointestinální krvácení, vřed nebo perforace v anamnéze.
- chronická dyspepsie.
- jiné aktivní krvácení nebo porucha krvácivosti.
- Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida.
- těžké srdeční selhání.
- středně těžká až těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 59 ml/min).
- těžká porucha funkce jater (skóre dle Childa-Pugha 10–15).
- hemoragická diatéza nebo jiná porucha srážlivosti krve.
- závažná dehydratace (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin)
- třetí trimestr těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s alergiemi v anamnéze podávejte s opatrností.

Dexketoprofen nemá být podáván společně s jinými NSA včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2.

Nežádoucí účinky mohou být minimalizovány užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu potřebnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a níže uvedená upozornění týkající se rizik gastrointestinálních a kardiovaskulárních).

Gastrointestinální bezpečnost

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSA kdykoli během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Pokud se u pacienta užívajícího přípravek Xeldinor objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSA, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů.

Starší pacienti: U starších pacientů je zvýšená četnost nežádoucích reakcí na NSA, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

Stejně jako u ostatních NSA, i před zahájením léčby dexketoprofenem je nutné pátrat v anamnéze pacienta po výskytu ezofagitidy, gastritidy a/nebo peptického vředu a zajistit, aby před zahájením léčby byla tato onemocnění úplně vyléčena. Pacienti s gastrointestinálními příznaky nebo gastrointestinálním onemocněním v anamnéze musí být sledováni pro zažívací obtíže, především kvůli krvácení do zažívacího traktu.

NSA musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními onemocněními v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

U těchto pacientů a také u pacientů léčených současně nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky pravděpodobně zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5) je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitorů protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Opatrnost je doporučena u pacientů užívajících současně léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulaancia jako warfarin, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Renální bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce ledvin se má postupovat opatrně. U těchto pacientů může užívání NSA způsobit zhoršení funkce ledvin, retenci tekutin a otoky. Opatrnost je vyžadována také u pacientů užívajících diuretika nebo u pacientů, u kterých by se mohla rozvinout hypovolemie, protože pak existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Při léčbě má být zajištěn dostatečný příjem tekutin, aby se zabránilo dehydrataci a s ní případně spojené zvýšené renální toxicitě.

Stejně jako při léčbě jinými NSA může dojít ke zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v plazmě. Léčba může být spojena, stejně jako u jiných inhibitorů syntézy prostaglandinů, s nežádoucími účinky na renální systém, které mohou mít za následek glomerulonefritidu, intersticiální nefritidu, nekrózu renálních papil, nefrotický syndrom a akutní selhání ledvin.

Starší pacienti jsou ohroženi poruchou funkce ledvin s vyšší pravděpodobností (viz bod 4.2).

Hepatální bezpečnost

U pacientů s poruchou funkce jater se má postupovat opatrně.

Stejně jako u jiných NSA může dojít k přechodnému mírnému zvýšení některých parametrů funkce jater, a také k významnému zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). Při významném zvýšení těchto parametrů musí být léčba přerušena.

Starší pacienti jsou ohroženi poruchou funkce jater s vyšší pravděpodobností (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární bezpečnost

Pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo lehkého až středně těžkého srdečního selhání je třeba poučit a monitorovat. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s onemocněním srdce v anamnéze, zejména těm, u kterých již byly zaznamenány epizody srdečního selhání, protože existuje zvýšené riziko rozvoje srdečního selhání, jelikož ve spojitosti s léčbou NSA byly hlášeny retence tekutin a otoky.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Nejsou dostatečné podklady pro vyloučení tohoto rizika u dexketoprofenu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním mají být léčeni dexketoprofenem pouze po pečlivém uvážení. Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Všechna neselektivní NSA mohou inhibovat agregaci krevních destiček a prodloužit dobu krvácení prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. Proto se užívání dexketoprofenu pacientům, kteří užívají jiné léky ovlivňující hemostázu (např. warfarin nebo jiné kumariny či hepariny), nedoporučuje (viz bod 4.5).

Starší pacienti jsou ohroženi poruchou funkce kardiovaskulárního systému s vyšší pravděpodobností (viz bod 4.2).

U pacientů léčených dexketoprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom je definován jako kardiovaskulární symptomy vzniklé sekundárně během alergické nebo hypersenzitivní reakce na podkladě vazospasmu koronárních arterií a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSA hlášeny závažné kožní reakce (některé z nich byly fatální), včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Zdá se, že těmito reakcemi jsou pacienti nejvíce ohroženi na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. Při prvních známkách výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity musí být léčba přípravkem Xeldinor ukončena.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Dexketoprofen může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Pokud se dexketoprofen podává ke zmírnění bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Varicella může být výjimečně původcem závažných infekčních komplikací postihujících kůži a měkké tkáně. Přispění NSA ke zhoršení těchto infekcí nelze zatím vyloučit. Proto se při onemocnění varicellou doporučuje vyhnout se užívání dexketoprofenu.

Další informace

Zvláštní opatření se vyžaduje u pacientů s:

- vrozenou poruchou metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrii)
- dehydratací
- ihned po rozsáhlém chirurgickém výkonu.

Pokud lékař považuje dlouhodobou léčbu dexketoprofenem za nezbytnou, pak mají být pravidelně kontrolovány funkce jater a ledvin a krevní obraz.

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) byly pozorovány velmi vzácně. Léčba musí být ukončena při prvních známkách závažných hypersenzitivních reakcí po užití přípravku Xeldinor. V závislosti na symptomech musí lékař specialista zahájit potřebné léčebné postupy.

Pacienti s astmatem kombinovaným s chronickou rhinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosními polypy jsou více ohroženi alergií na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo NSA než zbytek populace. Podávání tohoto přípravku může vyvolat astmatické záchvaty nebo bronchospasmus, zejména u jedinců alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo NSA (viz bod 4.3).

Dexketoprofen má být podáván s opatrností pacientům, kteří mají poruchy krvetvorby, systémový lupus erythematoses nebo smíšené onemocnění pojivové tkáně.

Je potřebné vyhnout se požívání alkoholu, protože alkohol může zvýraznit nežádoucí účinky NSA, zvláště ty, které postihují gastrointestinální systém a centrální nervový systém.

Pediatrická populace

Bezpečnost u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce se týkají obecně léčby NSA:

Nevhodné kombinace

- Jiná NSA (včetně selektivních inhibitorů COX-2) a vysoké dávky salicylátů (≥ 3 g/den): užívání několika NSA souběžně může zvyšovat synergicky riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení.
- Antikoagulancia: NSA mohou zvyšovat účinek antikoagancií, např. warfarinu (viz bod 4.4), z důvodu vysoké vazby dexketoprofenu na plazmatické bílkoviny a inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice. Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Hepariny: zvýšené riziko krvácení (jako důsledek inhibice funkce trombocytů a poškození gastroduodenální sliznice). Pokud se nelze této kombinaci vyhnout, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta a hodnoty laboratorních vyšetření.
- Kortikoidy: existuje zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium (popsáno u několika NSA): NSA zvyšují hladinu lithia v krvi, která tak může dosáhnout až toxických hodnot (snížené vylučování lithia ledvinami). Proto je nutné tento parametr sledovat při zahajování, úpravě i ukončování léčby dexketoprofenem.
- Methotrexát ve vysokých dávkách 15 mg/týden nebo více: zvýšení hematologické toxicity methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance protizánětlivými léky obecně
- Hydantoiny a sulfonamidy: toxické účinky těchto látek mohou být zvýšeny.

Kombinace vyžadující opatrnost

- Diuretika, ACE inhibitory, aminoglykosidová antibiotika a antagonisté angiotensinu II: Dexketoprofen může snižovat účinek diuretik a antihypertenziv. U některých pacientů s oslabenými funkcemi ledvin (např. dehydratovaných pacientů nebo starších lidí s oslabenými funkcemi ledvin) by současné podávání látek, které inhibují cyklooxygenázu a ACE inhibitorů, antagonistů angiotensinu II nebo aminoglykosidových antibiotik, mohlo vyústit v další zhoršení funkcí ledvin, obvykle reverzibilní. V případě kombinované preskripce diuretik a dexketoprofenu je nezbytné ujistit se, že pacient je dostatečně hydratován a při zahájení léčby je nutné funkce ledvin sledovat (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).
- Methotrexát užívaný v dávkách nižších než 15 mg/týden: zvýšená hematologická toxicita methotrexátu v důsledku snížení jeho renální clearance protizánětlivými léky obecně. Při této kombinaci je nutné v prvních týdnech léčby týdně sledovat krevní obraz. Zvýšený dohled je nutný nejen u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, ale i u starších lidí.
- Pentoxifylin: zvýšené riziko krvácení, a proto je nutné častější sledování klinického stavu a krvácivosti.
- Zidovudin: riziko zvýšení toxicity pro červené krvinky působením na retikulocyty, závažná anemie vyskytující se týden po zahájení terapie NSA. Kontrola krevního obrazu a počtu retikulocytů je nutná během prvního až druhého týdne po zahájení léčby NSA.
- Deriváty sulfonfylmočoviny: NSA mohou zvyšovat hypoglykemický účinek derivátů sulfonfylmočoviny, a to vytěsňováním z vazebných míst na plazmatických proteinech.

Kombinace, které je nutné brát v úvahu

- Beta-blokátory: léčba NSA může snižovat jejich antihypertenzní působení v důsledku inhibice syntézy prostaglandinů
- Cyklosporin a takrolimus: NSA mohou zvyšovat nefrotoxicitu prostřednictvím účinků zprostředkovaných prostaglandiny v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutné sledovat funkce ledvin.
- Trombolytika: zvýšené riziko krvácení
- Antiagregancia a SSRI: zvyšují riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4)
- Probenecid: koncentrace dexketoprofenu v plazmě může být zvýšena; tato interakce může být způsobena inhibicí renální tubulární sekrece a konjugací s kyselinou glukuronovou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
- Kardioglykosidy: NSA mohou zvyšovat koncentrace kardioglykosidů v plasmě
- Mifepriston: Vzhledem k teoretickému riziku ovlivnění účinnosti mifepristonu inhibitory syntézy prostaglandinů se NSA nemají používat po dobu 8 – 12 dnů po podání mifepristonu.
- Chinolonová antibiotika: z údajů získaných u zvířat vyplývá, že vysoké dávky chinolonů v kombinaci s NSA mohou zvyšovat riziko vzniku křečí.
- Tenofovir: současné užívání s NSA může zvýšit hladiny močovinového dusíku a kreatininu. Funkce ledvin má být sledována za účelem kontroly potenciálního synergického vlivu na funkci ledvin
- Deferasirox: současné užívání s NSA může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity. Při kombinaci deferasiroxu s těmito látkami je třeba důkladné klinické sledování.
- Pemetrexed: současné užívání s NSA může snížit eliminaci pemetrexedu, proto je třeba opatrnost při užívání vyšších dávek NSA. Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 45–79 ml/min) se mají vyvarovat současného podání pemetrexedu s NSA 2 dny před a 2 dny po podání pemetrexedu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Dexketoprofen je kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství a v období kojení (viz bod 4.3).

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může negativně ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, srdečních malformací a rozštěpu žaludku (gastroschisis) po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů má za následek zvýšení pre- a post-implantačních ztrát a embryonální/fetální úmrtnosti. Navíc byla u zvířat po podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů v průběhu organogeneze zaznamenána zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních. Nicméně studie na zvířatech s dexketoprofenem neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Od 20. týdne těhotenství může užívání dexketoprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství dexketoprofen podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud dexketoprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnížší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání dexketoprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezů oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Xeldinor ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);

- renální dysfunkci, která se může rozvinout do renálního selhání s oligohydroamniem (viz výše);

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Z těchto důvodů je podávání dexketoprofenu kontraindikováno ve třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se dexketoprofen vylučuje do mateřského mléka. Dexketoprofen je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Stejně jako u jiných NSA může užívání dexketoprofenu narušit plodnost žen a nedoporučuje se proto ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány pro neplodnost, má být zváženo vysazení dexketoprofenu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dexketoprofen může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou závratě, poruchy zraku nebo ospalost. V těchto případech může být narušena schopnost reagovat a aktivně se účastnit silničního provozu a schopnost obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, které mohou souviset s použitím dexketoprofenu, stejně jako nežádoucí reakce zaznamenané po uvedení tablet dexketoprofenu na trh, jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a řazené dle frekvence:

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	---	---	---	Neutropenie, trombocytopenie	---
Poruchy imunitního systému	---	---	Laryngeální edém	Anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku	---
Poruchy metabolismu a výživy	---	---	Anorexie	---	---
Psychiatrické poruchy	---	Insomnie, úzkost	---	---	---
Poruchy nervového systému	---	Bolest hlavy, závrať, somnia	Parestezie, synkopa	---	---
Poruchy oka	---	---	---	Rozmazané vidění	---
Poruchy ucha a labyrintu	---	Vertigo	---	Tinnitus	---

Srdeční poruchy	---	Palpitace	---	Tachykardie	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	---	Zrudnutí	Hypertenze	Hypotenze	---
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	---	---	Bradypnoe	Bronchospasmus, dyspnoe	---
Gastrointestinální poruchy	Nauzea a/nebo zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie	Gastritida, zácpa, sucho v ústech, flatulence	Peptický vřed, krvácení z peptického vředu nebo perforace peptického vředu (viz bod 4.4)	Pankreatitida	---
Poruchy jater a žlučových cest	---	---	Hepatocelulární poškození	---	---
Poruchy kůže a podkožní tkáně	---	Vyrážka	Kopřivka, akné, zvýšené pocení	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), angioedém, otok obličeje, fotosenzitivní reakce, pruritus	Fixní lékový exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	---	---	Bolest zad	---	---
Poruchy ledvin a močových cest	---	---	Akutní selhání ledvin, polyurie	Nefritida nebo nefrotický syndrom	---
Poruchy reprodukčního systému a prsu	---	---	Poruchy menstruace, prostatické obtíže	---	---
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	---	Únava, bolest, astenie, ztuhlost, malátnost	Periferní edém	---	---
Vyšetření	---	---	Abnormální jaterní funkční testy	---	---

Gastrointestinální: Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky se týkají gastrointestinálního traktu. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméze, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida.

V souvislosti s léčbou NSA byly také hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Stejně jako u jiných NSA se mohou objevit také následující nežádoucí účinky: aseptická meningitida, která se může vyskytnout převážně u pacientů se systémovým lupus erythematoses nebo smíšeným onemocněním pojivové tkáně; hematologické reakce (purpura, aplastická a hemolytická anemie, vzácně agranulocytóza a hypoplazie kostní dřeně).

Bulózní reakce zahrnují Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (velmi vzácné).

Na základě klinických studií a epidemiologických dat lze předpokládat, že užívání některých NSA (zejména ve vysokých dávkách a dlouhodobě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10,

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Symptomatologie po předávkování není známá. Podobné léčivé přípravky vyvolávají gastrointestinální (zvracení, anorexie, bolest břicha) a neurologické (somnolence, vertigo, dezorientace, bolest hlavy) potíže.

V případě náhodného nebo nadměrného užití přípravku zahajte okamžitě symptomatickou léčbu podle klinického stavu pacienta. Pokud dospělý pacient nebo dítě užilo před hodinou více než 5 mg/kg, podejte živočišné uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty kyseliny propionové, ATC kód: M01AE17

Dexketoprofen trometamol je tromethaminová sůl S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionové kyseliny s analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. Tato látka patří do skupiny nesteroidních antiflogistik (NSA) (M01AE).

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků je inhibice cyklooxygenázy, která má za následek redukci syntézy prostaglandinů. Konkrétně se jedná o inhibici transformace arachidonové kyseliny na cyklické endoperoxidy PGG₂ a PGH₂, které vytvářejí prostaglandiny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a také prostacyklin PGI₂ a tromboxany (TxA₁ a TxB₂). Inhibice syntézy prostaglandinů může navíc ovlivnit i jiné mediátory zánětu jako jsou kininy, které působí nepřímo, přičemž toto působení by mohlo doplňovat přímý účinek.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích provedených u zvířat i u lidí bylo prokázáno, že dexketoprofen je inhibitorem COX-1 i COX-2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie provedené na několika modelech bolestivých stavů prokázaly účinné analgetické působení dexketoprofenu. Nástup analgetického účinku byl v některých studiích pozorován již za 30 minut po podání. Analgetický účinek přetrvává po dobu 4 až 6 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání dexketoprofen trometamolu lidem je dosaženo $C_{\max}$ za 30 minut (v rozmezí 15 až 60 minut).

Pokud je léčivo podáváno současně s jídlem, AUC se nemění, avšak $C_{\max}$ dexketoprofenu klesá a rychlost absorpce se zpomaluje (zvyšuje se $t_{\max}$).

Distribuce

Distribuční poločas dexketoprofenu je 0,35 hodiny, eliminační poločas je 1,65 hodiny. Obdobně jako u jiných léků s vysokou vazebnou schopností na plazmatické bílkoviny (99 %), je průměrná hodnota distribučního objemu nižší než 0,25 l/kg.

Při studiu farmakokinetiky po opakovaném podání bylo zjištěno, že AUC získaná po posledním podání se neliší od AUC po jednorázovém podání, což svědčí o tom, že nedochází ke kumulaci léčiva v organismu.

Biotransformace

Po podání dexketoprofenu byl v moči nalezen pouze S-(+) enantiomer, což dokládá, že u lidí nedochází ke konverzi na R-(-) enantiomer.

Eliminace

Eliminace dexketoprofenu probíhá hlavně konjugací na glukuronidy a následnou renální exkrecí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a imunofarmakologie neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích chronické toxicity na myších a opicích byla stanovena hodnota NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) při dávkách dvakrát vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka. Hlavním pozorovaným nežádoucím účinkem u opic při vyšších dávkách byly krev ve stolici, snížený přírůstek tělesné hmotnosti a při nejvyšší dávce erozivní gastrointestinální léze. Tyto účinky se objevily při dávkách představujících 14-18krát vyšší expozici léčivu než při maximální doporučené dávce u člověka.

Neexistují studie o karcinogenním potenciálu u zvířat.

Dexketoprofen, stejně jako ostatní léky z farmakologické skupiny NSA, může vyvolat změny přežívání embrya a plodu u zvířecích modelů, jak nepřímo prostřednictvím gastrointestinální toxicity u březích samic, tak i přímo ovlivněním vývoje plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kukuřičný škrob

mikrokrytalická celulóza (E 460)

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

glycerol-distearát

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa/HPMC 2910 (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny do blistrů (PVC-PVDC/Al blistr).

Velikost balení 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zádné zvláštní požadavky na likvidaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/196/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 3. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2025