

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TADOR INJECT 50 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă (2 ml) soluție injectabilă/perfuzabilă conține dexketoprofen 50 mg sub formă de dexketoprofen trometamol.

Fiecare mililitru de soluție injectabilă/perfuzabilă conține: 25 mg dexketoprofen sub formă de dexketoprofen trometamol.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare fiolă de 2 ml conține 200 mg etanol (96%) și 8,0 mg clorură de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă
Soluție limpede, incoloră.

pH (7,0-8,0)
Osmolaritate (270-328 mOsmol/l)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor acute de intensitate moderată până la severă, în cazul în care administrarea orală nu este indicată, de exemplu durerile postoperatorii, în colica renală și în lombalgii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza recomandată este de 50 mg dexketoprofen la fiecare 8 - 12 ore. La nevoie, administrarea se poate repeta la interval de 6 ore. Doza zilnică nu trebuie să depășească 150 mg.

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă este destinată administrării pe termen scurt, iar tratamentul trebuie să se limiteze la perioada simptomatică acută (nu va depăși două zile). Imediat ce este posibil, pacienții vor urma un tratament analgezic administrat pe cale orală.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4).

În cazul durerilor postoperatorii de intensitate medie până la severă, TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat în asociere cu analgezice opioide, dacă este indicat, în aceleași doze recomandate la adulți (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți:

Nu a fost studiată utilizarea Tador Inject soluție injectabilă/perfuzabilă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite și de aceea medicamentul nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Vârstnici:

În general, nu este necesară ajustarea dozei în cazul vârstnicilor. Totuși, din cauza scăderii fiziologice a funcției renale la pacienții vârstnici se recomandă o doză mai mică în caz de insuficiență renală ușoară: 50 mg, doză zilnică totală (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni hepatice:

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară spre medie (scor Child-Pugh 5 - 9), doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg dexketoprofen, cu monitorizarea atentă a funcției hepatice (vezi pct. 4.4). TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice grave (scor Child-Pugh 10–15) (vezi pct. 4.3).

Afecțiuni renale:

Doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg dexketoprofen în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60 - 89 ml/min) (vezi pct. 4.4). TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei < 59 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat intramuscular sau intravenos.

- Administrare intramusculară: conținutul unei fiole (2 ml) de TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează prin injectare lentă profund intramuscular.

- Administrare intravenoasă:

1. Perfuzie intravenoasă: soluția diluată, preparată în modul descris la pct. 6.6, se administrează ca perfuzie intravenoasă lentă, cu durata cuprinsă între 10 - 30 min. Soluția trebuie protejată permanent de lumină.
2. Bolus intravenos: la nevoie, conținutul unei fiole (2 ml) de TADOR INJECT soluție injectabilă trebuie administrat ca bolus intravenos lent în interval de minimum 15 secunde.

Instrucțiuni de administrare a medicamentului:

În cazul în care TADOR INJECT este administrat intramuscular sau în bolus, intravenos, soluția se injectează imediat după extragere din fiola brună (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrare ca perfuzie intravenoasă, soluția se diluează aseptice și se protejează de lumină (vezi și pct. 6.3 și 6.6). Pentru instrucțiuni de diluare a soluției de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă, la alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1
- pacienți la care substanțele cu acțiune similară (de exemplu acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidice) declanșează crize astmatice, spasm bronșic, rinită acută sau provoacă polipoză nazală, urticarie sau edem angioneurotic
- fotoalergii cunoscute sau reacții fototoxice apărute ca urmare a tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu antecedente de ulcer hemoragic gastro-intestinal sau perforat, determinat de un tratament anterior cu AINS
- pacienți cu ulcer peptic activ/hemoragie gastro intestinală activă sau cu orice antecedente de sângerare gastro intestinală, ulcerație sau perforație
- pacienți cu dispepsie cronică
- pacienți cu alte hemoragii active sau tulburare de coagulare
- pacienți care suferă de boala Crohn sau colită ulcerativă
- pacienți cu insuficiență cardiacă severă
- pacienți cu afecțiuni renale moderate spre severe (clearance-ul creatininei < 59 ml/min)
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 - 15)

- pacienți cu diateză hemoragică și alte tulburări de coagulare
- pacienți cu deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau ingerare insuficientă de lichide)
- în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și al alăptării (vezi pct. 4.6)

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă este contraindicat pentru administrare neuraxială (intratecală sau epidurală) din cauza conținutului său în etanol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se va administra cu prudență în cazul pacienților cu antecedente alergice.

Utilizarea TADOR INJECT concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază 2, trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranța gastro-intestinală

S-a raportat apariția de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală, care pot fi letale, în cazul tuturor AINS în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastro-intestinale grave. În cazul apariției hemoragiei sau ulceratiei gastro-intestinale la pacienții care primesc TADOR INJECT, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală este mai mare cu creșterea dozei de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la vârstnici.

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforatie gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2). Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul tuturor AINS, trebuie căutat orice antecedent de esofagită, gastrită și/sau boală ulceroasă pentru a garanta vindecarea totală înainte de începerea tratamentului cu dexketoprofen trometamol.

Pacienții cu simptome gastro-intestinale sau istoric de boală gastro-intestinală trebuie monitorizați pentru tulburări digestive, în special hemoragii gastro-intestinale.

Pentru acești pacienți, trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente protectoare (de ex. misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de aspirină, sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu istoric de fenomene toxice gastro-intestinale, în special vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (mai ales hemoragie gastro-intestinală), îndeosebi în stadiile inițiale ale tratamentului.

Este recomandată precauție la pacienții care primesc medicații concomitente care pot determina creșterea riscului de ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii cu administrare pe cale orală, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină sau medicamentele antiplachetare precum aspirina (vezi pct. 4.5).

Siguranța renală

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, retenție de lichide și edeme. Este, de asemenea, necesară precauție la pacienții care primesc tratament diuretic sau cei care ar putea dezvolta hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului pentru a preveni deshidratarea și toxicitatea renală, eventual asociată acesteia.

Ca în cazul tuturor AINS, poate determina creșterea ureei și creatininei plasmatice. Ca și în cazul altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, poate fi asociat cu reacții adverse la nivelul aparatului renal, care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență

renală acută. Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției renale alterate (vezi pct. 4.2).

Siguranța hepatică

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Ca și în cazul altor AINS, poate provoca creșteri tranzitorii mici ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale SGOT și SGPT. În cazul unei creșteri semnificative a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției hepatice alterate (vezi pct. 4.2).

Siguranță cardiovasculară și cerebrovasculară

Monitorizarea și recomandări adecvate sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și / sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată deoarece la acești pacienți au fost raportate retenție de lichide și edeme la tratamentul în asociere cu AINS. O atenție specială trebuie să fie exercitată la pacienții cu antecedente de boli cardiace, în special cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă cu risc crescut de declanșarea insuficienței cardiace.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru dexketoprofen trometamol.

Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică instalată, boală arterială periferică și / sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol doar după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată al pacienților cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol și doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost urmărită în studiile clinice controlate în care s-a observat modificarea parametrilor de coagulare. Cu toate acestea trebuie monitorizată cu grijă utilizarea de dexketoprofen trometamol la pacienții cărora li se administrează alte tratamente care interferează cu hemostaza, cum ar fi warfarina sau alte anticoagulante cumarinice sau heparina (vezi pct. 4.5).

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției cardiace alterate (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave (unele chiar letale) cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate rar în asociere cu administrarea de AINS. Pacienții sunt cel mai expuși acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. TADOR INJECT trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Alte informații

Prudență deosebită este necesară la pacienții cu:

- tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie intermitentă acută)
- deshidratare
- imediat după intervenții chirurgicale majore

În cazul în care medicul consideră că tratamentul cu dexketoprofen este necesar pe termen lung, funcția hepatică și renală și numărul de celule sanguine ar trebui să fie verificate în mod regulat.

Reacții severe de hipersensibilitate acută (de exemplu șoc anafilactic) au fost observate foarte rar.

Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de reacții severe de hipersensibilitate ca urmare a utilizării TADOR INJECT. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie să fie inițiate de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pacienții cu astm bronșic combinat cu rinită cronică, sinuzită cronică și / sau polipoză nazală au un risc crescut de alergii la acid acetilsalicilic și / sau AINS decât restul populației. Administrarea acestui medicament poate provoca atacuri de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții alergici la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct 4.3).

În mod excepțional, varicela poate fi la originea complicațiilor infecțioase cutanate și țesuturilor moi grave. Până în prezent, rolul AINS în agravarea acestor infecții nu a fost exclusă. Astfel, este recomandabil să se evite utilizarea TADOR INJECT în caz de varicelă.

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat cu precauție la pacienții care suferă de tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

Ca și alte AINS, dexketoprofenul poate masca simptomele bolilor infecțioase. În cazuri izolate s-a descris o agravare a infecțiilor de țesuturi moi având legătură temporală cu utilizarea de AINS. De aceea, pacientului i se recomandă să consulte imediat un medic dacă în timpul tratamentului apar sau se agravează semnele unei infecții bacteriene.

Fiecare fiolă de TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă conține 200 mg de etanol, echivalent cu 5 ml de bere sau 2,08 ml de vin per doză.

Nociv pentru cei care suferă de alcoolism.

A se ține seama în cazul femeilor gravide și care alăptează, la copii și la categoriile de pacienți cu risc crescut cum ar fi cei cu boli hepatice sau epilepsie.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică este de fapt “fără sodiu”.

Copii și adolescenți

Utilizarea în condiții de siguranță la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni se aplică antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) în general:

Asocieri nerecomandate:

- Alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv doze mari de salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea asociată a câtorva antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de ulcer gastro-intestinal și de hemoragie, prin efect sinergic.
- Anticoagulante: AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4), din cauza legării crescute de proteinele plasmatică a dexketoprofenului și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastroduodenale. Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a analizelor de laborator.
- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale). Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a valorilor de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu (descrie cu diverse AINS): antiinflamatoarele nesteroidiene cresc nivelul de litiu în sânge, care poate atinge valori toxice (scade eliminarea renală a litiului). Din acest motiv, se impune monitorizarea acestui parametru la inițierea, în timpul modulării și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea eliminării sale renale de către AINS, în general.
- Hidantoine și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot fi crescute.

Asocieri care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ACE, antibacteriene aminoglicozidice și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu insuficiență renală acută (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu insuficiență renală acută), administrarea concomitentă de agenți inhibitori de ciclooxigenaze și inhibitori ACE, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau antibacteriene aminoglicozidice poate avea drept efect

deteriorarea ulterioară a funcției renale, de obicei, reversibilă. În cazul administrării în asociere a dexketoprofen cu un diuretic, este esențial ca pacientului să i se asigure o hidratare corespunzătoare, iar funcția renală să fie monitorizată la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4: „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

- Metotrexat, la doze mai mici de 15 mg/săptămână: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului său renal de către AINS, în general. Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în primele săptămâni ale asocierii. Intensificarea monitorizării în cazul alterării fie și ușoare a funcției renale, precum și la vârstnici.

- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică atentă și frecventă a timpului de sângerare.

- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiune asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.

- Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureei prin deplasarea acesteia de pe locurile de legare de proteinele plasmatiche.

Asocieri care necesită supraveghere:

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS le poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei de prostaglandine.

- Ciclosporină și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrototoxic, prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei asociate, trebuie monitorizată funcția renală.

- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.

- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): creșterea riscului de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofenului poate fi crescută; această interacțiune se poate datora inhibării secreției tubulare renale și glucuroconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.

- Glicozide cardiace: antiinflamatoarele nesteroidiene pot crește concentrația de glicozide plasmatiche.

- Mifepristonă: din cauza unui risc teoretic ca inhibitorii prostaglandinsintetazei să afecteze eficacitatea mifepristonei, AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă.

- Chinolone: testele pe animale arată că dozele mari de quinolonă asociate cu AINS pot crește riscul apariției convulsiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice avertizează asupra riscului crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în primele luni de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit că duce la creșterea pierderii sarcinii pre- și postimplantare și a mortalității embrionare. În plus, s-a raportat creșterea incidenței în cazul diverselor malformații inclusiv cardiovasculare la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul organogenezei. Cu toate acestea, studiile la animale cu dexketoprofen trometamol nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofenul trometamol nu trebuie administrat decât dacă este strict necesar. Dacă se utilizează dexketoprofen trometamol de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligohidramnios; mama și nou-născutul, la finalul sarcinii, la:
- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care apare chiar și la cele mai mici doze;
- inhibarea contracțiilor uterine, ducând la travaliu întârziat sau prelungit.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor AINS, utilizarea dexketoprofen trometamol poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu dexketoprofen trometamol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza posibilității apariției stării de amețeală sau de somnolență.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse raportate ca cel puțin posibil legate de dexketoprofen trometamol în studiile clinice, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață a TADOR INJECT 50 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate după frecvență:

Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	Rare (≥1/10000 până la <1/100)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice	---	Anemie	---	Neutropenie trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	---	---	Edem laringian	Reacție anafilactică inclusiv șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	---	---	Hiperglicemie, hipoglicemie, hipertrigliceridemie, anorexie	---
Tulburări psihice	---	Insomnie	---	---
Tulburări ale sistemului nervos	---	Cefalee, amețeli, somnolență	Parestezii, sincopă	---

Tulburări oculare	---	Vedere încețoșată	---	---
Tulburări acustice și vestibulare	---	---	Tinitus	---
Tulburări cardiace	---	---	Extrasistole, tahicardie	---
Tulburări vasculare	---	Hipotensiune arterială, înroșirea feței	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	---
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	---	---	Bradipnee	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături	Durere abdominală, dispepsie, diaree, constipație, hematemeză, uscăciunea cavității bucale	Ulcer peptic, hemoragie de cauză ulceroasă sau perforație de cauză ulceroasă (vezi pct. 4.4)	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	---	---	Hepatită, icter	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	---	Dermatită, prurit, erupție, hipersudorație	Urticarie, acnee	Sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), angioedem, edem facial, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	---	---	Rigiditate musculară, rigiditate articulară, crampe musculare, durere lombară	---
Tulburări renale și ale căilor urinare	---	---	Insuficiență renală acută, poliurie, durere renală, cetonurie, proteinurie	Nefrită sau sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	---	---	Tulburări menstruale, tulburări prostatice	---
Tulburări	Durere la	Creșterea	Frisoane, edem	---

generale și la nivelul locului de administrare	locul injectării, reacție la locul injectării incluzând inflamație, echimoze sau hemoragie	temperaturii, oboseală, durere, senzație de frig	periferic	
Investigații diagnostice	—	—	Teste funcționale hepatice anormale	—

Gastro-intestinal: cele mai frecvente reacții adverse observate sunt gastro-intestinale. Poate să apară ulcerul peptic, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori cu potențial letal, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita. Au fost raportate în asociere cu tratamentul AINS edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Ca și în cazul altor AINS, pot apărea următoarele reacții adverse: meningită aseptică, care poate apărea predominant la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau boli mixte de țesut conjunctiv; și reacții hematologice (purpură, anemie hemolitică și aplastică, rareori agranulocitoză și hipoplazie medulară).

Reacții buloase inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rar).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (mai ales în doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) poate fi asociată cu o creștere mică a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologia în cazul supradozării nu este cunoscută. Medicamente similare au determinat tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) și neurologice (somniaț, vertij, dezorientare, cefalee).

În caz de administrare sau ingestie accidentală sau excesivă, trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic, în conformitate cu starea clinică a pacientului.

Dexketoprofen trometamol poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE17.

Dexketoprofen trometamol este sarea de trometamină a acidului S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionic, un medicament analgezic, antipiretic și antiinflamator, din clasa medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (M01AE).

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxigenazei.

Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxanii (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatori ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se adaugă acțiunii directe.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că dexketoprofen este un inhibitor al acțiunii COX-1 și COX-2 în studiile pe animale și la om.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate pe mai multe modele de durere au demonstrat activitate analgezică eficientă a dexketoprofen trometamol.

Eficacitatea analgezică a dexketoprofen trometamol administrat intramuscular și intravenos în management-ul durerii moderate spre severă a fost investigată pe mai multe modele de durere chirurgicală (chirurgie ortopedică și ginecologică/abdominală) precum și de durere musculo-scheletică (model cu durere lombară acută) și de colică renală.

În studiile efectuate, debutul efectului analgezic a fost rapid, efectul analgezic maxim înregistrându-se în primele 45 de minute. Durata efectului analgezic după administrarea a 50 mg de dexketoprofen este, de obicei, de 8 ore.

Studiile clinice cu management-ul durerii postoperatorii au demonstrat faptul că TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă utilizat în combinație cu opioizii a redus semnificativ consumul de opioide. În studiile cu durere postoperatorie în care pacienții au primit morfină cu ajutorul unui dispozitiv de analgezie controlat de pacient, pacienții tratați cu dexketoprofen au necesitat semnificativ mai puțină morfină (cu 30-45% mai puțin) decât pacienții din lotul placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la oameni, concentrațiile maxime sunt atinse la 20 de minute (interval: 10-45 de minute). Pentru doze unice între 25 și 50 mg, s-a demonstrat că aria de sub curbă este proporțională cu doza atât în cazul administrării intramusculare cât și a celei intravenoase.

Distribuție

Ca și în cazul altor medicamente cu legare crescută de proteinele plasmatică (99%), volumul de distribuție a avut o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire al distribuției a fost de aproximativ 0,35 ore, iar timpul de înjumătățire pentru eliminare a variat între 1 și 2,7 ore. În studiile farmacocinetice cu doze multiple, s-a observat faptul că C_{max} și ASC după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă nu au fost diferite de cele obținute după o doză unică, indicând faptul că nu se înregistrează acumularea medicamentului.

Metabolizare și eliminare

După administrarea de dexketoprofen trometamol se găsește doar enantiomerul S-(+) în urină, demonstrând faptul că la oameni nu apare fenomenul de conversie în enantiomerul R-(-). Calea principală de eliminare pentru dexketoprofen este reprezentată de glucuronoconjugare urmată de excreție renală.

Vârstnici

La subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste), expunerea a fost semnificativ mai mare decât la voluntarii sănătoși tineri după doze orale unice și repetate (de până la 55%), în timp ce nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrațiile de vârf și durata de timp pentru atingerea concentrației de vârf. Timpul mediu de înjumătățire a fost prelungit după doze unice și repetate (cu până la 48%), iar clearance-ul total aparent a fost scăzut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate a dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și de imunofarmacologie nu au evidențiat vreun pericol anume pentru om, în afara celor menționate deja la alte puncte ale RCP. Studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șoareci și maimuțe au evidențiat un Nivel De Niciun Efect Advers Observat (NNEAO) de 3 mg/kg și zi. Principalul efect advers observat la doze mari a fost reprezentat de eroziunile și ulcerările gastro-intestinale, în mod proporțional cu doza.

Așa cum este recunoscut pentru toată clasa farmacologică a AINS, dexketoprofen trometamol poate provoca modificări ale supraviețuirii embrion-fetale pe modelele animale, atât indirect, prin intermediul toxicității gastro-intestinale asupra mamelor gravide, cât și direct asupra dezvoltării fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol (96 %)

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie amestecat într-un volum mic (de exemplu într-o seringă) cu soluții de dopamină, prometazină, pentazocină, petidină sau hidroxizină, deoarece acest lucru va duce la precipitarea soluției.

Soluțiile diluate pentru perfuzie, obținute conform pct. 6.6 nu trebuie amestecate cu prometazină sau pentazocină.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După diluare în conformitate cu instrucțiunile date la pct. 6.6, s-a demonstrat că soluția diluată, dacă este protejată corespunzător de lumină, este stabilă chimic timp de 24 de ore, dacă se păstrează la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să fie în mod normal mai mare de 24 de ore la o temperatură între 2 și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlată și validată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiolele în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună, tip I, a câte 2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, tip I, a câte 2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

S-a demonstrat că TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă este compatibil când este amestecat într-un volum mic (de exemplu într-o seringă) cu soluții injectabile de heparină, lidocaină, morfină și teofilină.

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă conținutul unei fiole (2 ml) de TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie diluat într-un volum de 30-100 ml de ser fiziologic, soluție de glucoză sau Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și ferită de lumină (vezi și pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

S-a demonstrat că TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă diluat într-un volum de 100 ml de ser fiziologic sau soluție de glucoză este compatibil cu următoarele medicamente: dopamină, heparină, hidroxizină, lidocaină, morfină, petidină și teofilină.

Nu s-a înregistrat adsorbția substanței active în cazul în care soluțiile diluate de TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă au fost păstrate în pungi de plastic sau în dispozitive de administrare fabricate din etilvinilacetat (EVA), celuloză propionat (CP), polietilenă cu densitate mică (PEDS) și policlorură de vinil (PVC).

TADOR INJECT soluție injectabilă/perfuzabilă este de unică folosință și orice soluție neutilizată trebuie îndepărtată. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru a se asigura că este limpede și incoloră: nu trebuie utilizată în cazul observării de particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11193/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018