

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xedofen 50 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține dexketoprofen trometamol, corespunzător la dexketoprofen 25 mg.
O fiolă (2 ml) conține dexketoprofen trometamol, corespunzător la dexketoprofen 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare fiolă conține etanol (96%) 200 mg și clorură de sodiu 8,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede incoloră, fără particule vizibile.

pH soluției este 7,0-8,0.

Osmolaritate 270-328 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerii acute de intensitate moderată până la severă, atunci când administrarea orală nu este recomandată, cum sunt durere post-operatorie, colică renală și lombalgie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 50 mg la interval de 8-12 ore. Dacă este necesar, administrarea poate fi repetată la un interval de 6 ore. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 150 mg.

Xedofen este destinat tratamentului de scurtă durată, iar acest tratament trebuie limitat la perioada simptomatică acută (nu mai mult de 2 zile).

Pacienții trebuie trecuți la un tratament cu un analgezic cu administrare orală, atunci când este posibil.

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

În caz de durere post-operatorie de intensitate moderată până la severă, Xedofen poate fi administrat în combinație cu analgezice opioide, dacă este indicat, la aceleași doze recomandate la adulți (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Xedofen nu a fost studiat la copii și adolescenți. În consecință, eficacitatea și siguranța administrării Xedofen la copii și adolescenți nu au fost stabilite, iar acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, din cauza declinului funcției renale la pacienții vârstnici este recomandată o doză redusă în caz de insuficiență renală ușoară: 50 de mg doză zilnică totală (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Doza trebuie redusă la o doză zilnică totală de 50 mg la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh 5-9), iar funcția hepatică trebuie atent supravegheată (vezi pct. 4.4). Xedofen nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Doza trebuie redusă la o doză zilnică totală de 50 mg la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) (vezi pct. 4.4). Xedofen nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 59 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Metoda de administrare

Xedofen poate fi administrat atât pe cale intramusculară cât și intravenoasă:

- Pe cale intramusculară: conținutul unei fiole (2 ml) de Xedofen trebuie administrat prin injecție musculară profundă;
- Pe cale intravenoasă:
 - Perfuzie intravenoasă: soluția diluată preparată conform instrucțiunilor de la pct. 6.6, trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă lentă, cu durata de 10-30 minute. Soluția trebuie protejată întotdeauna de lumina naturală.
 - Bolus intravenos: dacă este necesar, conținutul unei fiole (2 ml) de Xedofen poate fi administrat prin bolus intravenos lent, într-o perioadă de nu mai puțin de 15 secunde.

Instrucțiuni de manipulare a medicamentului

Când Xedofen este administrat intramuscular sau ca bolus intravenos, soluția trebuie injectată imediat după aspirarea din fiolă (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă, soluția trebuie diluată în condiții aseptice și protejată de lumina naturală (vezi, de asemenea, pct. 6.3 și 6.6). Pentru instrucțiuni de diluare a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Xedofen nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.;
- pacienți la care administrarea de substanțe cu efect similar (de exemplu acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene -AINS) a precipitat crize de astm bronșic, bronhospasm, rinită acută sau au cauzat polipi nazali, urticarie sau angioedem;
- pacienți cu reacții foto-alergice sau foto-toxice cunoscute în timpul tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu antecedente de sângerări sau perforații gastrointestinale asociate cu tratamentul anterior cu AINS;
- pacienți cu ulcer gastro-duodenal activ sau hemoragie gastrointestinală sau cu antecedente de sângerări gastrointestinale, ulcerații sau perforații;
- pacienți cu dispepsie cronică;
- pacienți cu alte sângerări active sau tulburări de coagulare a sângelui;
- pacienți cu boală Crohn sau colită ulceroasă;
- pacienți cu insuficiență cardiacă severă;

- pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 59 ml/min);
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-15);
- pacienți cu diateză hemoragică sau alte tulburări de coagulare a sângelui.
- pacienți cu deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau ingestie insuficientă de lichide);
- paciente în trimestrul al treilea de sarcină sau care alăptează (vezi pct. 4.6).

Xedofen este contraindicat pentru administrare perinervoasă (intratecală sau epidurală) din cauza conținutului de etanol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A se administra cu precauție la pacienți cu antecedente de reacții sau boli alergice.

Administrarea de Xedofen concomitent cu alte AINS incluzând inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și secțiunile dedicate riscurilor gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranța gastrointestinală

Au fost raportate sângerări, ulcerații sau perforații gastrointestinale, care pot fi letale, la administrarea tuturor AINS și în orice fază a tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau cu antecedente de evenimente gastrointestinale grave. Atunci când la pacienții tratați cu Xedofen apar sângerări sau ulcerații gastrointestinale, terapia trebuie oprită.

Riscul de sângerări, ulcerații sau perforații gastrointestinale este mai mare cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă au fost complicații de hemoragie sau perforații (vezi pct. 4.3), și la vârstnici.

Vârstnicii au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale sau perforații care pot fi letale (vezi pct. 4.2). Acești pacienți ar trebui să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză posibilă.

AINS trebuie administrați cu precauție la pacienții cu antecedente de boli gastrointestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

În cazul tuturor AINS, orice antecedente de esofagită, gastrită și/sau ulcer gastro-duodenal trebuie evaluate cu atenție, pentru a se asigura vindecarea lor completă înainte de începerea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. Pacienții cu simptome sau antecedente de boli gastrointestinale trebuie monitorizați pentru simptome de tulburări digestive, în special de sângerări gastrointestinale.

Asocierea tratamentului cu medicamente cu efect protector (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) trebuie luată în considerație la acești pacienți, și de asemenea la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau de alte medicamente care cresc riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerarea gastrointestinală), în special în faza incipientă a tratamentului.

Este recomandată precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care poate crește riscul de ulcerații sau sângerări, cum sunt corticosteroizii cu administrare orală, anticoagulantele cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau substanțe cu efect antiplachetar (cum este acidul acetilsalicilic) (vezi pct. 4.5).

Siguranță renală

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, utilizarea de AINS poate determina deteriorarea funcției renale, retenție de lichide sau edem. De asemenea, este

necesară precauție la pacienții tratați cu diuretice sau cei care pot face hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

Trebuie asigurată administrarea unui volum adecvat de lichide în cursul tratamentului, pentru a preveni deshidratarea și posibilă toxicitate renală crescută asociată.

Ca toate AINS, medicamentul poate crește concentrațiile plasmaticice ale azotului ureic și creatininei. Ca și alți inhibitori ai sintezei prostaglandinei, medicamentul poate fi asociat cu reacții adverse asupra sistemului renal, care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

Este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Siguranță hepatică

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu disfuncție hepatică. Ca și alte AINS, medicamentul poate cauza creșteri minore tranzitorii ale unor parametri ai funcției hepatice, și de asemenea creșteri semnificative ale valorilor serice ale aspartataminotransferazei SGOT și alaninaminotransferazei SGPT. În caz de creșteri semnificative ale acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte disfuncție hepatică (vezi pct. 4.2).

Siguranță cardiovasculară și cerebrovasculară

Este necesară supravegherea adecvată și sfătuirea pacienților cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, deoarece s-au raportat retenție de lichide și edem în asociere cu tratamentul cu AINS. Precauții speciale trebuie luate la pacienții cu antecedente de boli cardiace, în particular la cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă, deoarece există un risc crescut de apariție a insuficienței cardiace.

Datele din studiile clinice și epidemiologice sugerează că tratamentul cu anumite AINS, în special la doze mari și pe perioadă îndelungată, poate fi asociat cu un risc ușor crescut de evenimente de tromboză arterială (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Sunt disponibile date insuficiente pentru a exclude un astfel de risc pentru dexketoprofen trometamol.

În consecință, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol doar după o evaluare atentă. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție înainte de inițierea tratamentului de durată mai lungă la pacienții cu factori de risc cardiovascular (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător).

Toate AINS non-selective pot inhiba agregarea plachetelor și pot prelungi timpul de sângerare, prin inhibarea sintezei prostaglandinei. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol cu doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost evaluată în studii clinice controlate și nu s-au observat efecte asupra parametrilor coagulării. Cu toate acestea, pacienții tratați cu medicamente care influențează hemostaza, cum sunt warfarină sau alte derivate cumarinice sau heparine trebuie monitorizați cu atenție dacă li se administrează dexketoprofen trometamol (vezi pct. 4.5).

Este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte tulburări ale funcției cardiace (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

Reacții adverse cutanate grave (unele dintre ele letale), inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică au fost raportate foarte rar în asociere cu tratamentul cu AINS. Pacienții par a fi la risc de astfel de reacții la începutul tratamentului, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Tratamentul cu Xedofen trebuie oprit imediat după apariția de erupții cutanate, leziuni pe mucoase sau orice alte semne de hipersensibilitate.

Alte informații

Este necesară precauție specială la pacienții cu:

- tulburări congenitale ale metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie intermitentă acută);
- deshidratare;
- imediat după o intervenție chirurgicală majoră.

Dacă medicul consideră că terapia pe termen lung cu dexketoprofen este necesară, trebuie verificate regulat funcțiile hepatică și renală și hemoleucograma.

Reacțiile de hipersensibilitate acute severe (de exemplu șoc anafilactic) au fost observate foarte rar. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de reacție de hipersensibilitate severă apărute după administrarea de Xedofen. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie inițiate de către personal medical specializat.

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică, și/sau polipi nazali au un risc crescut de alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS, comparativ cu restul populației. Administrarea acestui medicament poate cauza crize de astm bronșic sau bronhospasm, în special la pacienții cu alergii la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3).

În mod excepțional, varicela poate fi la originea de complicații cutanate grave și infecții ale țesuturilor moi. Până la această dată, nu poate fi exclus rolul AINS în agravarea acestor infecții. Ca urmare, se recomandă evitarea administrării de Xedofen în caz de varicelă.

Xedofen trebuie administrat cu precauție la pacienți cu tulburări hematopoetice, lupus sistemic eritematos și boli mixte ale țesutului conjunctiv.

Ca și alte AINS, dexketoprofenul poate masca simptomele bolilor infecțioase. În cazuri izolate, au fost raportate agravări ale infecțiilor țesuturilor moi în conexiune temporală cu utilizarea de AINS. În consecință, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze unui medic imediat ce apar sau se agravează semnele de infecție bacteriană în timpul tratamentului.

Dexketoprofen trometamol, ca și alte AINS, poate reduce fertilitatea feminină, deci nu este recomandat femeilor care plănuiesc să rămână gravide. La femeile care au dificultăți de concepție sau sunt în curs de investigații de infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. Dexketoprofen nu trebuie utilizat în primul și al doilea trimestru de sarcină, decât dacă este absolut necesar.

Copii și adolescenți

Siguranța utilizării la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Excipienți

Fiecare fiolă de Xedofen conține 200 de mg de etanol, echivalent cu 5 ml de bere sau 2,08 ml de vin. Medicamentul poate fi nociv pentru persoanele cu alcoolism.

Acest lucru trebuie luat în considerare la gravide și femei care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni sunt valabile în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene AINS, în general.

Administrări concomitente nerecomandate:

- Alte AINS, inclusiv doze mari se salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea concomitentă a multor AINS poate crește riscul de ulcer gastrointestinal și sângerare, prin efect sinergic;
- Anticoagulate: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4), din cauza legării dexketoprofen în proporție mare de proteinele plasmatice, inhibării funcției trombocitelor și leziunilor la nivelul mucoasei gastroduodenale. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, este necesară atenta supraveghere clinică a pacientului și a rezultatelor analizelor sale de laborator.

- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției trombocitelor și leziunilor la nivelul mucoaselor gastroduodenale). Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, este necesară atenta supraveghere clinică a pacientului și a rezultatelor analizelor sale de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulceratii gastrointestinale sau sângerare (vezi pct. 4.4).
- Litiu (interacțiune descrisă în literatura de specialitate cu mai multe AINS): AINS cresc concentrațiile plasmatice ale litiului, care pot atinge valori toxice (din cauza reducerii excreției renale a litiului). Ca urmare, acest parametru necesită monitorizare la inițierea, ajustarea dozelor sau retragerea tratamentului concomitent cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat la doze mari de 15 mg/săptămână sau mai mult: toxicitate hematologică crescută a metotrexatului, ca urmare a reducerii excreției sale renale, indusă de către medicamentele antiinflamatoare, în general.
- Hidantoine și sulfonamide: efectul toxic al acestor substanțe poate fi crescut.

Administrații concomitente care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ai ECA (enzima de conversie a angiotensinei), aminoglicozide antibacteriene și antagoniști ai receptorului angiotensinei II: dexketoprofenul poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La anumiți pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă de medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza și inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorului angiotensinei II sau antibacteriene aminoglicozide poate determina deteriorarea și mai accentuată a funcției renale, care este de obicei reversibilă. În cazul administrării concomitente de dexketoprofen cu un diuretic, este esențial să se asigure hidratarea adecvată a pacientului și să se monitorizeze funcția renală la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4).
- Metotrexat, utilizat la doze mici, mai puțin de 15 mg/săptămână: toxicitate hematologică crescută a metotrexatului prin scăderea eliminării sale renale, indusă de către medicamentele antiinflamatoare în general. Este necesară monitorizarea săptămânală a rezultatelor analizelor sanguine în primele săptămâni de administrare concomitentă. Este necesară observarea pacientului în prezența chiar și doar a unei ușoare insuficiențe renale, precum și în cazul vârstnicilor.
- Pentoxifilină: risc crescut de sângerare. Se va intensifica monitorizarea clinică și se impune evaluarea mai frecventă a timpilor de coagulare.
- Zidovudină: risc crescut de toxicitate asupra liniei eritrocitare, prin acțiunea la nivelul reticulocitelor, cu risc de anemie severă la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Se impune evaluarea hemoleucogramei și a numărului de reticulocite la interval de o săptămână sau două după începerea tratamentului cu AINS.
- Sulfonilureice: AINS pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor, prin dislocarea de la nivelul situsurilor de legare de proteinele plasmatice.

Administrații concomitente care trebuie luate în considerare:

- Beta-blocante: tratamentul concomitent cu AINS le poate descrește efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei de prostaglandine.
- Ciclosporină și tacrolimus: nefrotoxicitatea poate fi crescută de AINS prin efectele renale mediate de prostaglandină. În cursul terapiei concomitente, funcția renală trebuie măsurată.
- Trombolitice: risc crescut de sângerare.
- Medicamente cu efect anti-plachetar și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS: risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică de dexketoprofen poate fi crescută; această interacțiune poate fi determinată de un mecanism de inhibare al secreției tubulare renale și a glucoronoconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația plasmatică a glicozidelor.
- Mifepristonă: din cauza riscului teoretic că inhibitorii prostaglandin-sintetazei pot modifica eficacitatea mifepristonei, AINS nu trebuie administrate timp de 8-12 zile după utilizarea de mifepristonă.
- Antibiotice chinolone: studiile la animale indică că dozele mari de chinolone administrate concomitent cu AINS pot crește riscul de apariție a convulsiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Xedofen este contraindicat în timpul trimestrului al treilea de sarcină și în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Datele din studiile epidemiologice ridică motive de îngrijorare asupra riscurilor de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinei în fazele inițiale ale sarcinii.

Riscul absolut de malformație cardiovasculară a crescut de la mai puțin de 1%, la până la 1,5%. Se crede că riscul crește cu doza și durata tratamentului.

La animale, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinei determină creșterea incidenței pierderilor pre- și post- implantare și mortalitate embrio-fetală. De asemenea s-a raportat și creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele la care s-au administrat inhibitori ai sintezei prostaglandinei în perioada de organogeneză. Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea dexketoprofenului poate provoca oligohidramnios rezultat din disfuncția renală fetală. Acest lucru poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofen trometamol nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă dexketoprofen trometamol este administrat la o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în timpul primului sau celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă. Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios trebuie luată în considerare după expunerea la dexketoprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Dexketoprofenul trebuie întrerupt dacă se constată oligohidramnios.

În timpul celui de al treilea trimestru de sarcină, toate inhibitoarele sintezei prostaglandinei pot expune fătul la:

- Toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
 - disfuncție renală, care poate progresa la insuficiență renală cu oligo-hidroamnios (vezi mai sus);
- mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii la:
- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-coagulant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
 - inhibarea contracțiilor uterine, rezultând în travaliu prelungit sau tardiv.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofen este excretat în laptele matern la om.

Fertilitatea

Ca și alte AINS, utilizarea dexketoprofenului trometamol poate reduce fertilitatea feminină și nu este recomandat la femeile care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți de concepție, sau care urmează investigații de infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu dexketoprofen trometamol.

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

Xedofen are influență redusă sau moderată asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje din cauza posibilității de apariție a amețelilor sau somnolenței.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea de dexketoprofen trometamol în studiile clinice, ca și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul de mai jos în conformitate cu clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență:

Clasă de aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)	Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)	Foarte rare (<1/10 000)
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, amețeală, somnolență	Parestezie, sincope	
Tulburări oculare		Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardiace			Extrasistole, tahicardie	
Tulburări vasculare		Hipotensiune, arterială, eritem facial tranzitoriu	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bradipnee	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, vărsături	Dureri abdominale, dispepsie, diaree, constipație, hematemeză, xerostomie	Ulcer peptic, ulcer peptic hemoragic sau ulcer peptic perforat (vezi pct. 4.4)	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Hepatită, icter	Afecțiuni hepatocelulare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, prurit, eczemă, transpirație în exces	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 a articulațiilor, crampe musculare, dureri la nivelul spatelui	

Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală acută, poliurie, durere la nivel renal, cetonurie, proteinurie	Nefrită sau sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Tulburări menstruale, afecțiuni ale prostatei	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri la nivelul locului de administrare, reacție la nivelul locului de administrare, inclusiv inflamație, echimoză sau hemoragie	Febră cu valori mari, fatigabilitate, durere, senzație de frig	Frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice			Valori anormale ale testelor hepatice	

Gastrointestinal: cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Pot să apară ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastrointestinală, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Greata, vărsăturile, diareea, flatulența, constipația, dispepsia, durerea abdominală, melena, hematemeza, stomatita ulcerativă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Mai puțin frecvent a fost observată gastrita.

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Similar altor AINS pot apărea următoarele reacții adverse: meningită aseptică, care poate să apară predominant la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau boală mixtă a țesutului conjunctiv și reacții hematologice (purpură, anemie aplastică și hemolitică, rareori agranulocitoză și hipoplazie medulară).

Reacții buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (foarte rare).

Datele din studiile clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și pe perioade lungi de timp) poate fi asociată cu o creștere ușoară a riscului de evenimente arteriale trombotice (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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologia ca urmare a supradozajului nu este cunoscută. Medicamente similare au produs tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, durere abdominală) și neurologice (somnolență, vertij, dezorientare, cefalee).

În caz de ingestie accidentală sau administrare excesivă, se va institui imediat tratamentul simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului.

Dexketoprofen trometamol poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatorii și antireumatice, codul ATC: M01AE17

Dexketoprofen trometamol este sarea trometamină S-(+)-2-(3-benzoilfenil) de acid propionic, un medicament analgezic, antiinflamator și antipiretic, care aparține grupului de antiinflamatoare nesteroidiene de derivate de acid propionic.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei prostaglandinei, prin inhibarea ciclo-oxigenazei. În mod specific este vorba despre o inhibare a transformării acidului arahidonic în endoperoxizi ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF₂ α și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxani (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența și alți mediatori ai inflamației cum sunt kininele, cauzând și o acțiune indirectă pe lângă acțiunea directă.

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate pe diferite modele de durere au demonstrat eficacitatea analgezică a dexketoprofen trometamolului.

Eficacitatea analgezică a dexketoprofen trometamolului administrat intramuscular sau intravenos în abordarea terapeutică a durerii moderate până la severe a fost investigată în câteva modele de durere chirurgicală (ortopedie și ginecologie/chirurgie abdominală) precum și în durerea musculo-scheletică (model de durere la nivelul părții inferioare a spatelui) și colica renală.

În studiile efectuate, debutul efectului analgezic este rapid, și după primele 45 de minute se ajunge la vârful efectului analgezic. Durata efectului analgezic după administrarea de 50 mg de dexketoprofen este, de obicei, de 8 ore.

Studiile clinice efectuate cu privire la abordarea terapeutică a durerii post-operatorii au demonstrat că Xedofen utilizat în asociere cu opioide reduce semnificativ consumul de opioide. În studiile clinice cu privire la durerea post-operatorie, în care pacienților li s-a administrat morfină prin dispozitive analgezice controlate de pacient, pacienții tratați cu dexketoprofen au utilizat semnificativ mai puțină morfină (reducere a consumului între 30-45%), comparativ cu pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după 20 de minute (cu un interval de la 10 la 45 de min.). În cazul administrării de doze unice de 25 până la 50 mg, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a fost direct proporțională cu doza administrată, atât la administrarea intramusculară cât și la cea intravenoasă.

Distribuție

Ca și alte medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (99%), volumul de distribuție are o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție a fost

de aproximativ 0,35 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost în intervalul 1-2,7 ore.

În studiile farmacocinetice cu administrare de doze repetate, s-a observat că valorile concentrațiilor plasmatiche maxime C_{max} și ale ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp nu au fost diferite după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă, comparativ cu cele obținute după administrarea de doze unice, indicând că nu se produce o acumulare de medicament.

Metabolizare și eliminare

După administrarea de dexketoprofen trometamol, numai enantiomerul S-(+) apare în urină, demonstrând că la om nu se produce conversia în enantiomerul R(-). Principala cale de eliminare a dexketoprofenului este glucuronoconjugarea și apoi excrețarea renală.

Vârstnici

La subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 de ani și peste), expunerea a fost semnificativ mai mare decât la voluntari tineri după administrarea de doze unice și doze repetate (cu până la 55%), în timp ce nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește valorile concentrațiilor plasmatiche maxime (C_{max}) sau ale timpului de atingere a concentrațiilor plasmatiche maxime. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu a fost prelungit, atât după administrarea de doze unice cât și după administrarea de doze repetate (cu până la 48%), iar clearance-ul total aparent a fost redus.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după administrarea de doze repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și imunofarmacologice nu au arătat niciun risc special pentru om, în plus față de cele deja prezentate în alte secțiuni ale acestui RCP. Studiile de toxicitate cronică efectuate la șoarece și maimuță nu au arătat reacții adverse la valori ale dozelor de 3 mg/kg corp și zi. Principalele reacții adverse observate la doze mari au fost eroziunile gastrointestinale și ulcerale, dependente de doză.

Așa cum a fost recunoscut pentru întreaga clasă de AINS, dexketoprofen trometamol poate cauza schimbări în modelele de supraviețuire embrio-fetale la animale, atât indirect, prin toxicitate gastrointestinală la femelele gestante, cât și direct asupra dezvoltării fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Etanol 96%

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Xedofen nu trebuie amestecat în volume mici (de exemplu în seringă) cu soluții care conțin dopamină, prometazină, pentazocină, petidină sau hidroxizină, deoarece acest lucru va avea ca rezultat precipitarea soluției.

Soluțiile perfuzabile diluate obținute așa cum este descris la 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

5 ani.

Stabilitatea fizică și chimică în cursul utilizării a fost demonstrată în cazul diluării cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% și soluție Ringer lactat, pentru o perioadă de 18 de ore, la 25 °C și la 2-8 °C, cu condiția protejării adecvate de lumina naturală.

Din punct de vedere microbiologic, în cazul în care metoda de deschidere/diluare nu exclude riscul contaminării microbiologice, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de lumină.

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă brună de tip I, cu capacitatea de 2 ml.

Cutii cu 1, 5, 6 (disponibil doar în Spania), 10 (disponibil doar în Germania), 25 sau 100 de fiole.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cazul amestecării în volume mici (de exemplu în seringă), s-a demonstrat că Xedofen este compatibil cu soluții injectabile care conțin heparină, lidocaină, morfină și teofilină.

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă, conținutul unei fiole (2 ml) de Xedofen trebuie diluat într-un volum de 30-100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% sau soluție Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și protejată de lumina naturală (vezi pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

S-a demonstrat că Xedofen diluat într-un volum de 100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% este compatibil cu următoarele medicamente: dopamină, heparină, hidroxizină, lidocaină, morfină, petidină și teofilină.

Nu s-a constatat absorbția substanței active când soluțiile diluate de Xedofen preparate pentru perfuzare au fost stocate în pungi sau dispozitive de administrare din plastic fabricate din etil-vinil-acetat (EVA), propionat de celuloză (CP), polietilenă de joasă densitate (PEJD) și clorură de polivinil (PVC).

Xedofen este pentru unică utilizare și orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie eliminată. Înaintea administrării soluția trebuie inspectată vizual, pentru a se asigura faptul că este limpede și incoloră: nu trebuie utilizată dacă se observă particule de substanță.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14746/2022/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022