

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dexomen[®], 25 mg, granule za oralni rastvor

INN: deksketoprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica sadrži 25 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofen-trometamola).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 1 kesica sadrži 2,42 g saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralni rastvor

Granule žute boje sa ukusom i mirisom na limun.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajna simptomatska terapija akutnog bola blagog do umerenog intenziteta, kao što su: akutni mišićno-koštani bol, dismenoreja i zubobolja.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Zavisno od prirode i jačine bola, preporučena doza generalno iznosi 25 mg svakih 8 sati. Ukupna dnevna doza ne sme biti veća od 75 mg.

Pojava neželjenih dejstava može se svesti na najmanju moguću meru upotrebom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg perioda potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Lek Dexomen je namenjen samo za kratkotrajnu upotrebu. Terapiju treba ograničiti na period trajanja simptoma.

Stariji pacijenti:

Kod starijih pacijenata se preporučuje započinjanje terapije dozom u donjem delu raspona doza (ukupna dnevna doza 50 mg). Doza se može povećati do preporučene doze za odrasle tek nakon što se potvrdi dobra opšta podnošljivost leka. Zbog mogućeg ispoljavanja neželjenih dejstava leka (videti odeljak 4.4) stanje starijih pacijenata treba pažljivo pratiti.

Poremećaj funkcije jetre

Kod pacijenta sa blagom do umerenom disfunkcijom jetre terapiju treba započeti redukovanom dozom (ukupna dnevna doza 50mg) i stanje ovih pacijenata pažljivo pratiti.

Dexomen ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre.

Poremećaj funkcije bubrega

Početna doza mora biti smanjena na ukupnu dnevnu dozu od 50 mg kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 60-89 mL/min) (videti odeljak 4.4). Dexomen ne bi trebalo koristiti kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 mL/min) (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Upotreba Dexomen granula nije ispitivana kod dece i adolescenata. Stoga nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka i ne treba ga primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene:

Rastvoriti celi sadržaj kesice u čaši vode; dobro promućkati/promešati kako bi se olakšalo rastvaranje. Rastvor popiti odmah nakon pripreme.

Istovremeno uzimanje sa hranom smanjuje resorpciju leka (videti odeljak "Farmakokinetičke osobine"), te se, u slučaju akutnog bola preporučuje uzimanje leka najmanje 15 minuta pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

Dexomen granule se ne smeju primenjivati u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koji nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) ili na neku od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.
- kod pacijenata kod kojih supstance sličnog dejstva (npr. acetil salicilna kiselina ili drugi NSAIL) izazivaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili uzrokuju nazalne polipe, urtikariju ili angioedem.
- poznata fotoalergijska ili fototoksična reakcija tokom terapije ketoprofenom ili fibratima
- kod pacijenata sa anamnezom gastrointestinalnog krvarenja ili perforacijom povezanom sa prethodnom terapijom nesteroidnim antiinflamatornim lekovima
- pacijenti sa aktivnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili bilo kakvom anamnezom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije
- pacijenti sa hroničnom dispepsijom
- kod pacijenata sa drugim aktivnim krvarenjima ili poremećajem krvarenja
- kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću ili ulceroznim kolitisom
- kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom
- kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 mL/min)
- kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (10-15 bodova prema *Child-Pugh* klasifikaciji)
- kod pacijenata sa hemoragičnom dijatezom ili drugim poremećajima koagulacije
- kod pacijenata sa teškom dehidratacijom (usled povraćanja, dijareje ili nedovoljnog unosa tečnosti)
- tokom trećeg trimestra trudnoće i perioda dojenja (videti odeljak 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potrebna je pažljiva primena kod pacijenata sa alergijskim stanjima u anamnezi.

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu leka Dexomen sa ostalim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2.

Pojava neželjenih dejstava može se svesti na najmanju moguću meru primenom najniže efektivne doze tokom najkraćeg perioda potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalni i kardiovaskularni rizik u nastavku).

Sigurnost primene za gastrointestinalni sistem

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije koje mogu biti sa smrtnim ishodom, su prijavljene kod svih NSAIL u bilo kom trenutku tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili bez prethodnih

gastrointestinalnih problema u anamnezi. U slučaju pojave gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracija kod pacijenata tokom terapije lekom Dexomen, lečenje treba prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnih krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći pri višim dozama NSAIL, kod pacijenata sa anamnezom ulkusa, posebno ukoliko su komplikovani krvarenjima ili perforacijom (videti odeljak 4.3), i kod starijih.

Stariji pacijenti: kod starijih pacijenata povećana je učestalost neželjenih reakcija na nesteroidne antiinflamatorne lekove, posebno gastrointestinalnih krvarenja i perforacija, koje mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2). Ti pacijenti bi trebalo da započnu terapiju najnižom mogućom dozom.

Kao i kod svih NSAIL, mora se pažljivo ispitati postojanje ezofagitisa, gastritisa i/ili peptičkog ulkusa u anamnezi pacijenata, u cilju potvrde njihovog potpunog izlečenja pre započinjanja terapije deksketoprofen trometamolom. Pacijente sa gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnim oboljenjem u anamnezi treba pažljivo pratiti u smislu pojave gastrointestinalnih poremećaja, naročito gastrointestinalnog krvarenja.

Pacijentima sa gastrointestinalnim oboljenjima u anamnezi (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest) nesteroidne antiinflamatorne lekove treba davati sa oprezom, jer se njihovo stanje može pogoršati (videti odeljak 4.8).

Kod tih pacijenata, kao i kod onih kod kojih je potrebno istovremeno lečenje niskom dozom acetilsalicilne kiseline ili drugim lekovima koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik, potrebno je razmotriti kombinovano lečenje zaštitnim lekovima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (videti dalje u tekstu i odeljak 4.5).

Pacijenti, naročito starije osobe, kod kojih postoje podaci o gastrointestinalnoj toksičnosti u anamnezi, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama lečenja.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi, kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombocitni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5.)

Sigurnost primene za bubrege

Savetuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Kod ovih pacijenata korišćenje NSAIL može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, retencije tečnosti i edema. Opres se savetuje i kod pacijenata na terapiji diureticima ili kod onih koji bi mogli da razviju hipovolemiju s obzirom na postojanje povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Tokom terapije treba omogućiti adekvatan unos tečnosti kako bi se prevenirala dehidracija i sa tim u vezi potencijalno povećanje renalne toksičnosti.

Kao i kod drugih NSAIL, može doći do porasta vrednosti uree u plazmi i kreatinina. Kao i kod drugih inhibitora sinteze prostaglandina, taj porast može biti povezan sa pojavom neželjenih dejstava leka na renalni sistem, što može dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijalnog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotičnog sindroma i akutne insuficijencije bubrega.

Kod starijih pacijenata je veća verovatnoća pojave oštećene funkcije bubrega (videti odeljak 4.2)

Sigurnost primene za jetru

Opres je potreban kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Kao i drugi NSAIL može nastati manje prolazno povećanje pojedinih parametara funkcije jetre, kao i značajan porast vrednosti SGOT i SGPT. U slučaju značajnog porasta ovih parametara terapija se mora obustaviti. Oštećenje funkcije jetre je češće kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Sigurnost primene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem

Kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom srčanom insuficijencijom u anamnezi potrebni su odgovarajući nadzor i savetovanje. Poseban opres neophodan je kod pacijenata sa srčanom bolešću u anamnezi, naročito kod onih sa prethodnim epizodama srčane insuficijencije, zbog postojanja povećanog

rizika od aktiviranja srčane insuficijencije, s obzirom na to da su zadržavanje tečnosti i otoci prijavljeni kod primene NSAIL.

Podaci iz kliničkih studija i epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba nekih NSAIL (posebno u visokim dozama i pri dugotrajnoj terapiji) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili šlog). Nema dovoljno podataka da bi se mogao isključiti takav rizik kod primene deksketoprofena.

Posledično, pacijente sa: nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, utvrđenim ishemijskim oboljenjem srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću, trebalo bi lečiti deksketoprofenom samo nakon pažljive procene. Sličnu procenu bi trebalo sprovesti i pre započinjanja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes melitus, pušenje)

Svi neselektivni NSAIL mogu da inhibiraju agregaciju trombocita i da produže vreme krvarenja preko inhibicije sinteze prostaglandina. Iz tog razloga upotreba deksketoprofena se ne savetuje kod pacijenata koji su na terapiji koja interferira sa hemostazom, kao što su varfarin ili ostali kumarini ili heparini (videti odeljak 4.5).

Kod starijih pacijenata je veća verovatnoća oštećenja funkcije kardiovaskularnog sistema (videti odeljak 4.2).

Kožne reakcije

Ozbiljne reakcije na koži (neke od njih sa smrtnim ishodom), uključujući i ekfolijativni dermatitis, *Steven-Johnson-ov* sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu veoma su retko prijavljivane u vezi sa upotrebom NSAIL. Najveći rizik za pojavu ovih reakcija verovatno postoji na početku terapije, sa početkom reakcije u najvećem broju slučajeva u toku prvog meseca terapije. Treba prekinuti primenu leka Dexomen nakon prve pojave osipa na koži, mukoznih lezija, ili bilo kojih drugih znakova preosetljivosti.

Ostale informacije

Zahteva se poseban oprez kod pacijenata sa:

- urođenim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- dehidratacijom
- odmah nakon velikih operacija

Ako lekar smatra da je dugotrajna terapija deksketoprofenom neophodna, funkcija jetre i bubrega kao i krvna slika moraju se redovno proveravati.

Teške reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktički šok) primećene su u veoma retkim slučajevima. Terapija se mora prekinuti kod prvih znakova teške preosetljivosti koji mogu nastati nakon primene leka Dexomen. U zavisnosti od simptoma, zdravstveni radnici moraju sprovesti mere koje zahteva takva situacija.

Pacijenti sa astmom u kombinaciji sa hroničnim rinitisom, hroničnim sinuzitisom i/ili polipozom nosa imaju veći rizik od pojave alergije na acetilsalicilnu kiselinu i/ili NSAIL u odnosu na ostalu populaciju. Primena ovog leka može prouzrokovati napade astme ili bronhospazam, pogotovo kod osoba koje su alergične na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL (videti odeljak 4.3.).

Izuzetno, varičela može izazvati ozbiljne infekcije kože i mekih tkiva. Ne može se isključiti uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija. Zato se savetuje izbegavanje upotrebe leka Dexomen u slučaju varičele.

Dexomen treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji boluju od poremećaja hematopoeze, sistemskog lupusa eritematozusa ili mešovite bolesti vezivnog tkiva.

Kao i ostali NSAIL, deksketoprofen može maskirati simptome infektivnih bolesti.

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na fruktozu, malapsorpcije glukoze-galaktoze ili koji imaju insuficijenciju saharoze-izomaltaze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lek. O tome treba voditi računa kod pacijenata sa šećernom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene kod dece i adolescenata nije ustanovljena.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće interakcije se generalno odnose na sve nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL):

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- Drugi NSAIL (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2) i visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan): istovremena primena nekoliko NSAIL može povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvavljenja usled sinergističkog dejstva.
- Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4), zato što se deksketoprofen u visokom stepenu vezuje za proteine plazme, inhibira funkciju trombocita i oštećuje gastrointestinalnu mukozu. Ako se ova kombinacija ne može izbeći, preporučuje se pažljivo posmatranje pacijenta i praćenje biohemijskih parametara.
- Heparini: povećan rizik od hemoragije (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastrointestinalne mukoze). Ako se ta kombinacija ne može izbeći, potrebno je pažljivo posmatranje pacijenta i provera laboratorijskih vrednosti.
- Kortikosteroidi: postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (videti odeljak 4.4)
- Litijum (efekat opisan kod nekoliko NSAIL): NSAIL povećavaju nivo litijuma u krvi koji može dostići toksične vrednosti (smanjeno izlučivanje litijuma). Zato se ovaj parametar mora kontrolisati tokom uvođenja, podešavanja doze i prekida terapije deksketoprofenom.
- Metotreksat, primenjen u dozama od 15 mg/nedeljno i više: povećana hematološka toksičnost metotreksata usled sniženja njegovog renalnog klirensa izazvano NSAIL uopšte
- Hidantoini i sulfonamidi: toksični efekti ovih supstanci mogu biti pojačani.

Kombinacije koje zahtevaju oprez:

- Diuretici, ACE inhibitori, aminoglikozidni antibiotici i antagonisti angiotenzin II receptora: deksketoprofen može da redukuje efekat diuretika i antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa narušenom renalnom funkcijom (na primer dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa narušenom renalnom funkcijom), kombinovana upotreba lekova koji inhibiraju enzim ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aminoglikozidnih antibiotika može da dovede do daljeg pogoršanja renalne funkcije, koje je obično reverzibilno. U slučaju kombinovanog propisivanja deksketoprofena i diuretika, veoma je važno osigurati da je pacijent adekvatno hidriran i pažljivo pratiti renalnu funkciju na početku terapije i periodično posle toga. Istovremena primena leka Dexomen i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalijemije. Zahteva se praćenje koncentracije kalijuma u krvi (videti odeljak 4.4).
- Metotreksat, primenjen u malim dozama, manjim od 15 mg/nedeljno: povećana je hematološka toksičnost metotreksata usled sniženja njegovog renalnog klirensa antiinflamatornim lekovima uopšte. Potrebna je nedeljna kontrola krvne slike tokom prvih nedelja terapije ovom kombinacijom. Potreban je pojačan nadzor čak i u slučaju prisustva blago oštećene funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.
- Pentoksifilin: povećan je rizik od krvarenja. Neophodan je pojačan klinički nadzor i češća provera vremena koagulacije.
- Zidovudin: javlja se rizik od porasta toksičnosti na ćelije crvene krvne loze usled dejstva na retikulocite, sa pojavom teške anemije nedelju dana posle početka primene NSAIL. Neophodna je provera kompletne krvne slike i retikulocita 1-2 nedelje od započinjanja terapije sa NSAIL.
- Sulfonilurea: NSAIL mogu povećati hipoglikemijski efekat derivata sulfoniluree istiskujući ih sa mesta vezivanja na proteine plazme.

Kombinacije koje se moraju uzeti u obzir:

- Beta blokatori: terapija sa NSAIL može smanjiti njihov antihipertenzivni efekat putem inhibicije sinteze prostaglandina.
- Ciklosporini i takrolimus: NSAIL mogu povećati nefrotoksičnost preko efekata posredovanih renalnim prostaglandinom. Tokom kombinovane terapije mora se pratiti renalna funkcija.
- Trombolitici: povećan rizik od krvarenja.
- Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI): povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Probenecid: koncentracije deksketoprofena u plazmi mogu biti povećane; ova interakcija može nastati usled inhibitornog mehanizma na mestu renalne tubularne sekrecije i konjugacije sa glukuronskom kiselinom i zahteva korigovanje doze deksketoprofena.
- Kardiotonični glikozidi: NSAIL mogu da dovedu do povećanja koncentracije kardiotoničnih glikozida u plazmi.
- Mifepriston: postoji teoretska mogućnost da inhibitori sinteze prostaglandina mogu da utiču na efikasnost mifepristona.

Ograničeni dokazi ukazuju da istovremena upotreba NSAL na dan primene prostaglandina neće negativno uticati na efekat mifepristona ili prostaglandina na sazrevanje cerviksa ili kontraktibilnost uterusa i ne redukuje kliničku efikasnost medicinskog prekida trudnoće.

- Hinolonski antibiotici: studije na životinjama ukazuju da primena visokih doza hinolonskih antibiotika sa NSAIL dovodi do povećanog rizika od pojave konvulzija.
- Tenofovir: istovremena upotreba sa NSAIL može dovesti do povećanja vrednosti uree, azota i kreatinina u plazmi; potrebno je kontrolisati funkciju bubrega u cilju kontrole mogućeg sinergističkog uticaja na bubrežnu funkciju.
- Deferasiroks: istovremena upotreba sa NSAIL može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje kada se deferasiroks kombinuje sa ovim lekovima.
- Pemetreksed: istovremena upotreba sa NSAIL može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, stoga je potreban oprez u slučaju primene većih doza NSAIL. Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina od 45 do 79 mL/min), istovremenu primenu pemetrekseda i NSAIL treba izbegavati 2 dana pre i 2 dana nakon primene pemetrekseda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Dexomen je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće i tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili na razvoj embriona ili fetusa. Podaci iz epidemioloških studija povećavaju zabrinutost zbog povećanja rizika od pobačaja i malformacija srca i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i trajanjem terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do pre- i postnacionalnog gubitka i embrio fetalnog letaliteta.

Dodatno, povećana incidenca različitih malformacija uključujući i kardiovaskularne, su prijavljene kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom organogenog perioda. Međutim, studije na životinjama sa deksketoprofenom nisu pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, deksketoprofen ne treba davati ukoliko njegova primena nije neophodna. Ako se deksketoprofen koristi kod žena koje planiraju da zatrudne, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, treba dati najnižu moguću dozu a trajanje terapije ograničiti na najkraći period.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti

- fetus:
 - kardiopulmonarnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem ductusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom);
 - renalnoj disfunkciji, koja može da progredira do otkazivanja bubrega sa oligo-hidroamniozom;

- majku i novorođenče, na kraju trudnoće:
- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacijski efekat može da nastane čak i pri veoma malim dozama
- inhibiciji kontrakcije uterusa što rezultuje odloženim i produženim porođajem

Dojenje

Nije poznato da li se deksketoprofen izlučuje u majčino mleko. Dexomen je kontraindikovano tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Kao i kod ostalih NSAID, upotreba leka Dexomen može smanjiti plodnost kod žena i nije preporučljiva kod onih koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili koje se podvrgavaju ispitivanju plodnosti, treba razmotriti prekidanje upotrebe deksketoprofena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Dexomen granule mogu izazvati neželjene efekte kao što su: vrtoglavica, poremećaj vida ili pospanost. Sposobnost reagovanja i aktivnog učešća u saobraćaju, kao i sposobnost upravljanja mašinama može biti smanjena u ovim slučajevima.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjeni događaji koji su prijavljeni kao barem moguće povezani sa primenom deksketoprofena (u obliku tableta) tokom kliničkih studija, kao i neželjene reakcije primećene nakon stavljanja leka Dexomen granule u promet, navedena su u tabeli, razvrstane prema organskim sistemima i poredane po učestalosti:

Kako su maksimalne koncentracije deksketoprofena u plazmi veće kada je u obliku granula od onih koje se prijavljuju za deksketoprofen u obliku tableta, ne može se isključiti povećanje rizika od ispoljavanja neželjenih (gastrointestinalnih) događaja.

KLASIFIKACIJA SISTEMA ORGANA	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retka (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	---	---	---	Neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	---	---	Otok larinksa	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	---	---	Anoreksija	---
Psihijatrijski poremećaji	---	Nesanica, anksioznost	---	---
Poremećaji nervnog sistema	---	Glavobolja, vrtoglavica, pospanost	Parestezija, sinkopa	---
Poremećaji oka	---	---	---	Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	---	Vrtoglavica	---	Tinitus
Kardiološki poremećaji	---	Palpitacije	---	Tahikardija
Vaskularni poremećaji	---	Napadi vrućine (flushing)	Hipertenzija	Hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	---	---	Bradipneja	Bronhospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina i/ili povraćanje, abdominalni bol, dijareja, dispepsija	Gastritis, konstipacija, suvoća usta, flatulencija	Peptički ulkus, hemoragija ili perforacija peptičkog ulkusa (videti odeljak 4.4)	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	---	---	Hepatocelularna oštećenja	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	---	Osip	Urtikarija, akne, pojačano znojenje	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (<i>Lyell-ov</i> sindrom), angioedem, edem lica, fotosenzitivna reakcija, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	---	---	Bol u leđima	---
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	---	---	Poliurija Akutna bubrežna insuficijencija	Nefritis ili nefrotski sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	---	---	Menstrualni poremećaji, poremećaji prostate	---
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	---	Iscrpljenost, bol, astenija, ukočenost, slabost	Periferni edem	---
Ispitivanja	---	---	Povišene vrednosti parametara funkcije jetre	---

Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode. Peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu nastati pogotovo kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4) su evidentirani nakon primene leka. Manje učestalo se primećuje gastritis. Otoci, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni nakon primene NSAIL terapije.

Kliničke studije i epidemiološki podaci sugerišu da upotreba nekih NSAIL (posebno u visokim dozama i u dugotrajnoj terapiji) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkt miokarda ili šlog) (videti odeljak 4.4).

Kao i kod drugih NSAIL mogu nastati sledeći neželjeni efekti i to: aseptički meningitis, koji se pretežno može javiti kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom ili mešovitom bolešću vezivnog tkiva; i

hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija, i retko agranulocitoza i medularna hipoplazija).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomatologija nakon predoziranja nije poznata. Slični lekovi izazvali su gastrointestinalne poremećaje (povraćanje, anoreksiju, abdominalni bol) i neurološke poremećaje (sommelenciju, vrtoglavicu, dezorijentaciju, glavobolju).

Kod slučajnog ili prekomernog unošenja, neophodno je odmah primeniti simptomatsku terapiju u skladu sa pacijentovim kliničkim stanjem. Može se primeniti i aktivni uglj u koliko je uzeto preko 5 mg/kg od strane odrasle osobe ili deteta u okviru jednog sata.

Deksketoprofen-trometamol se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, derivati propionske kiseline
ATC šifra: M01AE17

Deksketoprofen-trometamol je trometaminska so S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, analgetski, antiinflamatorni i antipiretički lek, koji pripada grupi nesteroidnih antiinflamatornih lekova (M01AE).

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva nesteroidnih antiinflamatornih lekova je povezan sa redukcijom sinteze prostaglandina putem inhibicije ciklooksigenazog puta. Specifično, postoji inhibicija transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperokside, PGG₂ i PGH₂, koji produkuju prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} i PGD₂ kao i prostaciklin PGI₂ i tromboksane (TxA₂ i TxB₂). Pored toga, inhibicija sinteze prostaglandina može uticati na druge medijatore inflamacije kao što su kinini, uzrokujući indirektno dejstvo koje bi bilo dodatno direktnom dejstvu.

Farmakodinamski efekti

Pokazano je da deksketoprofen inhibira aktivnosti COX-1 i COX-2 kod eksperimentalnih životinja i ljudi.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničke studije sprovedene na nekoliko modela bola su pokazale efikasno analgetsko dejstvo deksketoprofena. U nekim studijama početak analgetske aktivnosti postignut je 30 minuta nakon primene leka. Analgetski efekat održava se 4 do 6 sati.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Deksketopfen-trometamol se brzo resorbuje nakon oralne primene sa postizanjem maksimalnih koncentracija u krvi nakon 0,25 -0,33 sati kada se primeni u obliku granula.

Poređenje između standardnog oslobađanja deksketoprofena u obliku tableta i granula, u dozama od 12,5 i 25 mg ukazuje da su obe formulacije bioekvivalentne u pogledu obima bioraspodivnosti (PIK). Maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) su bile oko 30 % više nakon primene granula u poređenju sa tabletama.

Kada se primenjuje zajedno sa hranom, PIK se ne menja, ali se C_{max} deksketoprofena smanjuje i odlaže se stepen resorpcije (povećan t_{max}).

Distribucija

Poluvreme distribucije i poluvreme eliminacije deksketoprofena iznose 0,35 odnosno 1,65 sati. Kao i kod drugih lekova sa visokim stepenom vezivanja za proteine plazme (99%), njegov volumen distribucije ima srednju vrednost ispod 0,25L/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Glavni put eliminacije deksketoprofena je konjugacija glukuronskom kiselinom posle koje sledi renalna ekskrecija.

Nakon primene deksketopfen-trometamola samo se u urinu otkriva S-(+) enantiomer, što pokazuje da kod ljudi nema konverzije u R(-) enantiomer.

U farmakokinetičkim studijama sa ponovljenim doziranjem leka, primećeno je da se PIK nakon poslednje primenjene doze ne razlikuje od vrednosti PIK-a nakon pojedinačne doze, što pokazuje da nema akumulacije leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne upućuju na poseban rizik po ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i imunofarmakologije. Ispitivanja hronične *toksičnosti sprovedena na miševima i majmunima pokazala su da je najviša doza bez neželjenih dejstava (engl. No Observed Adverse Effect Level, tj. NOAEL) 2 puta veća od maksimalno preporučene doze kod ljudi. Kod majmuna glavna neželjena dejstva uočena pri visokim dozama bila su pojava krvi u fecesu, smanjenje telesne mase i, kod primene najvećih doza, pojava erozivnih gastrointestinalnih lezija. Ovi efekti javili su se kod doza koje odgovaraju izloženosti dozama 14-18 puta većim od maksimalno preporučene doze kod ljudi.*

Ne postoje studije o karcinogenom potencijalu kod životinja.

Kao što je prepoznato za sve lekove iz klase NSAID, deksketopfen može izazvati promene u embrio-fetalnom preživljavanju kod životinjskih modela, bilo indirektno, putem gastrointestinalne toksičnosti na majke, i direktno, preko razvoja fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Amonijum-glicirizat
Neohesperidin-dihidrohalkon
Quinoline Yellow (E 104)
Aroma limuna
Saharoza

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: višeslojna kesica (papir/Al/PE)

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 20 kesica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BERLIN-CHEMIE A. MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.
Đorđa Stanojevića 14, Beograd-Novu Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-03922-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2019.