

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexketoprofen Krka 50 mg/2 ml injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 50 mg deksketoprofeenia (deksketoprofeenitrometamolina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

2 ml liuosta injektiota/infuusiota varten sisältää 3,9 mg natriumia.

2 ml liuosta injektiota/infuusiota varten sisältää 200 mg etanolia (96 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio/infuusio)

Injektio-/infuusioneste, liuos on kirkas, väritön liuos, käytännössä partikkelivapaa (pH: 7,0-8,0, osmolaliteetti: 270-328 mOsmol/l).

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean akuutin kivun oireenmukainen hoito, kun lääkkeen ottaminen suun kautta ei ole mahdollista, esim. postoperatiivinen kipu sekä munuaiskipikipukohtaukset ja alaselän kipu.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Suositusannos on 50 mg 8–12 tunnin välein. Tarvittaessa annos voidaan antaa uudelleen joka 6. tunti. Vuorokauden kokonaisannos ei saa ylittää 150 mg:aa.

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmiste on tarkoitettu lyhytaikaiseen hoitoon. Hoidon tulee rajoittua akuuttiin oirekauteen (enintään kaksi päivää). Potilaan tulee siirtyä suun kautta annettavaan kipulääkitykseen heti, kun se on mahdollista.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa oireiden hallintaan (ks. kohta 4.4).

Keskivaikean tai vaikean postoperatiivisen kivun hoidossa Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta voidaan tarvittaessa käyttää yhdessä opioidianalgeettien kanssa samoilla aikuisten suositusannoksilla (ks. kohta 5.1).

### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeellista iäkkäille potilaille. Koska näiden potilaiden munuaisten toiminta kuitenkin on fysiologisesti heikentynyt, suositellaan, että lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa käytetään pienempää annosta: 50 mg:n kokonaisannos vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

### *Maksan toimintahäiriö*

Annos on pienennettävä 50 mg:n kokonaisannokseksi vuorokaudessa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin pisteet 5–9), ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4). Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei tule antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin pisteet 10–15) (ks. kohta 4.3).

### *Munuaisten toimintahäiriö*

Jos potilaalla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min) (ks. kohta 4.4), annosta tulee pienentää niin, että kokonaisannos vuorokaudessa on 50 mg. Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei tule antaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 59$  ml/min) (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Dexketoprofen Krka –valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei näin ollen ole varmistettu eikä sitä pidä antaa lapsille eikä nuorille.

### Antotapa

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmiste voidaan antaa joko lihakseen tai laskimoon:

- Lihakseen antaminen: yhden ampullin sisältö (2 ml) Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmistetta annetaan hitaana injektiona syvälle lihakseen.
- Laskimoon antaminen:
  - Laskimoinfuusio: Valmistettu liuos, valmistettuna kuten kuvattu kohdassa 6.6, annetaan hitaana 10–30 minuutin laskimoinfuusiona. Liuos on aina suojattava päivänvalolta.
  - Laskimoon annettava bolus: yhden ampullin sisältö (2 ml) Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmistetta annetaan tarvittaessa hitaana, vähintään 15 sekuntia kestäväenä, boluksena laskimoon.

### Käsittelyohjeet

Kun Dexketoprofen Krka –valmistetta annetaan lihakseen tai boluksena laskimoon, liuosruiske on annettava heti, kun se on vedetty värillisestä ampullista injektioruiskuun (ks. myös kohdat 6.2 ja 6.6).

Laskimoon annettavaksi tarkoitettu infuusioliuos on laimennettava aseptisesti ja suojattava päivänvalolta (ks. myös kohdat 6.3 ja 6.6). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmistetta ei saa antaa, jos:

- potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle tulehduskipulääkkeelle (NSAID) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samalla tavoin vaikuttavat aineet (esim. asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet) aiheuttavat potilaalle astmakohtauksen, bronkospasmin, äkillisen riniitin, nenäpolyyppeja, urtikariaa tai angioneuroottista turvotusta
- potilaalla on valoallergia tai fototoksisia reaktioita ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana
- potilaalla on aiemmin todettu tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyvä ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio
- potilaalla on akuutti peptinen haava tai ruoansulatuskanavan verenvuoto tai mikä tahansa aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio
- potilaalla on krooninen dyspepsia
- potilaalla on muita aktiivisia verenvuotoja tai verenvuotohäiriöitä
- potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus
- potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 59$  ml/min)
- potilaan maksan toiminta on huomattavasti heikentynyt (Child–Pughin pisteet 10–15)
- potilaalla on verenvuotoalttius ja muita veren hyytymishäiriöitä
- potilaalla on vaikea nestevajaustila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin vuoksi)
- raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmistetta ei saa antaa neuraksiaalisesti (intratekaalisesti tai epiduraalisesti), koska se sisältää etanolia.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut allergioita.

Dexketoprofen Krka -valmisteen ja muiden tulehduskipuläkkeiden (myös syklo-oksigenaasi 2:n estäjien) yhteiskäyttöä pitää välttää.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alla mainitut ruoansulatuskanavaan sekä verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaarat).

##### *Ruoansulatuskanavaan liittyvä turvallisuus*

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavoja ja puhkeamia (myös hengenvaarallisia) on raportoitu kaikkien tulehduskipuläkkeiden käytön yhteydessä missä tahansa hoidon vaiheessa myös ilman varoittavia oireita tai aikaisempia vakavia ruoansulatuskanavan oireita. Jos Dexketoprofen Krka -

valmistetta saavalla potilaalla esiintyy ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavoja, hoito on keskeytettävä.

Ruoansulatuskanavan verenvuotojen, haavojen ja puhkeamien vaara kasvaa, kun käytetään suuria tulehduskipulääkeannoksia. Vaara on suurentunut myös potilailla, joilla on ollut mahahaava, erityisesti kun siihen on liittynyt verenvuotoa tai puhkeamia (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä.

Tulehduskipulääkkeitä tulee antaa varoen, jos potilaalla on ruoansulatuskanavan sairauksia (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), koska hänen tilansa saattaa vaikeutua (ks. kohta 4.8).

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, ennen deksketoprofeenitrometamolihoidon aloitusta tulee selvittää, onko potilaalla ollut ruokatorvitulehdus, gastriitti ja/tai mahahaava, jotta voidaan varmistaa niiden täysin parantuneen. Jos potilaalla on esiintynyt ruoansulatuskanavan oireita tai on ollut aikaisempia ruoansulatuskanavan sairauksia, häntä tulee tarkkailla mahan ja ohutsuolen häiriöiden ja erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotojen varalta.

Näille potilaille tulee harkita samanaikaista suojäläkitystä (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) samoin kuin potilaille, jotka saavat samanaikaisesti pieniannoksista aspiriinia tai muita mahdollisia ruoansulatuskanavan vaurioitumista lisääviä lääkkeitä (ks. alla sekä kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut ruoansulatuskanavan sairauksia ja erityisesti, jos kyseessä on iäkäs potilas, häntä tulee kehottaa kertomaan lääkärille kaikista epätavallisista vatsaan liittyvistä oireista (varsinkin ruoansulatuskanavan verenvuodoista), etenkin hoidon alussa.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on samanaikainen haavauman tai verenvuodon vaaraa lisäävä lääkitys, kuten oraaliset kortikosteroidit, antikoagulantit, esim. varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai verihiutaleiden aggregaatiota estävä lääkitys, esim. aspiriini (ks. kohta 4.5)

#### **Iäkkäät**

Iäkkäät ovat alttiimpia tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodoille ja puhkeamille, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2). Näille potilaille hoito aloitetaan käyttämällä pienintä mahdollista annosta.

#### *Munuaisiin liittyvä turvallisuus*

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa näille potilaille munuaisten toiminnan heikentymistä ja nesteiden kertymistä sekä turvotusta. Varovaisuutta on noudatettava myös annettaessa valmistetta potilaille, joita hoidetaan diureeteilla, tai potilaille, joille saattaa kehittyä hypovolemia, jolloin nefrotoksisuuden riski lisääntyy.

Hoidon aikana on varmistettava riittävä nesteensaanti nestevajauksen ja siihen mahdollisesti liittyvän lisääntyneen munuaistoksisuuden välttämiseksi.

Kaikkien muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämäkin valmiste voi nostaa plasman ureatyyppiä ja kreatiniinia. Muiden prostaglandiinisynteesin estäjien tavoin tämäkin valmiste voi haitata munuaistoimintaa, mistä voi olla seurauksena glomerulonefriitti, interstitiaalfriitti, papillanekroosi, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta on todennäköisempää iäkkäillä potilailla kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

#### *Maksaan liittyvä turvallisuus*

Käytettävä varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä valmiste voi ohimenevästi hieman kohottaa joitakin maksa-arvoja ja nostaa myös merkittävästi ALAT- ja ASAT-arvoja. Hoito on lopetettava näiden arvojen suurentuessa huomattavasti.

Heikentynyt maksan toiminta on todennäköisempää iäkkäillä potilailla kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

#### *Kardiovaskulaarinen ja aivoverenkierron turvallisuus*

Jos potilaalla on verenpainetauti ja/tai lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta, hänen tilaansa on seurattava ja häntä on neuvottava asianmukaisesti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut sydänsairaus, varsinkin jos hänellä on ollut sydämen vajaatoimintaa, sillä sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski lisääntyy, koska nesteen kertymistä ja turvotusta on raportoitu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Kliiniset ja epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että eräät tulehduskipulääkkeet (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisessa käytössä) saattavat lievästi lisätä valtimotukosten (esim. sydäninfarktin ja aivohalvauksen) riskiä. Deksketoprofeenitrometamolien käyttöön liittyvän riskin poissulkemiseen ei ole riittävästi tutkimustietoa.

Jos potilaalla on hoitamaton verenpainetauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivoverenkierron sairaus, häntä saa hoitaa deksketoprofeenitrometamolilla vasta huolellisen harkinnan jälkeen. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauden riskitekijöitä (esim. verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Kaikki ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet voivat estää trombosyyttien aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa estämällä prostaglandiinisynteesiä. Deksketoprofeenitrometamolien ja ennaltaehkäisevästi annetun pienimolekyylisen hepariinin yhteiskäyttöä leikkauksen jälkeen on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä yhteiskäytöllä havaittu olevan vaikutusta koagulaatioon. Tästä huolimatta potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos deksketoprofeenitrometamoliamia annetaan potilaille, jotka saavat veren hyytymiseen vaikuttavaa lääkettä, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta on iäkkäillä todennäköisempää kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

#### *Ihoreaktiot*

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia (joskus jopa hengenvaarallisia), ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Vaara on suurin hoidon alussa; useimmiten ihoreaktio puhkeaa ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Dexketoprofenin Krka injektio-/infuusioneste, liuos -hoito tulee keskeyttää heti, jos ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita yliherkkysoireita ilmenee.

#### *Muut tiedot*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on:

- perinnöllinen porfyriiniaineenvaihdunnan häiriö (esim. akuutti ajoittainen porfyria)
- nestevajaustila
- tai heti suuren leikkauksen jälkeen.

Jos lääkäri pitää pitkäaikaista deksketoprofeenihoitoa välttämättömänä, maksan ja munuaisten toimintaa sekä veren kuvaa on seurattava säännöllisesti.

Vaikeita akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. anafylaktinen shokki) on todettu hyvin harvoin. Hoito on keskeytettävä ensimmäisten vakavien yliherkkyyksireaktioon viittaavien oireiden ilmaantuessa Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmisteen ottamisen jälkeen. Terveydenhoidon ammattilaisten on ryhdyttävä oireiden mukaisiin tarvittaviin lääketieteellisiin toimenpiteisiin.

Astmapotilailla, joiden astmaan liittyy kroonista nuhaa, kroonista sinuiittia ja/tai nenäpolypoosia, on suurempi riski saada allerginen reaktio asetyylisalisyylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille kuin muulla väestöllä. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmia, erityisesti potilaille, jotka ovat allergisia asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia iho- ja pehmytkudosinfektioita. Tulehduskipulääkkeiden osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei voida tällä hetkellä sulkea pois. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmisteen käyttöä vesirokon aikana.

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta tulee antaa varoen, jos potilaalla on hematopoeettinen häiriö, yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudostauti.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektiosairauksien oireet. Joissakin yksittäistapauksissa on raportoitu pehmytkudosinfektioiden pahenemista tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Siksi potilaan on syytä kääntyä lääkärin puoleen heti, jos hänelle ilmaantuu bakteri-infektion oireita tai oireet pahenevat hoidon aikana.

#### Etanoli

Yksi Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -ampulli sisältää 200 mg etanolia, mikä vastaa 5 ml:aa olutta tai 2,08 ml:aa viiniä per annos.

Haitallinen alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

#### Pediatriset potilaat

Käytön turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Seuraavat yhteisvaikutukset ovat yleisiä tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön yhteydessä:

*Ei-suositeltavia yhdistelmiä:*

- Muut tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:n selektiiviset estäjät) ja suuret salisylaattianokset ( $\geq 3$  g/vrk): useiden tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi lisätä ruoansulatuskanavan haavojen ja verenvuodon vaaraa synergisesti.
- Antikoagulantit: tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4) deksketoprofeenin voimakkaan plasman proteiineihin sitoutumisen, trombosyyttien toiminnan eston sekä ruoansulatuskanavan limakalvovaurion takia. Mikäli

yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta sekä laboratorio-arvojen tarkkailu on suositeltavaa.

- Hepariniitit: suurentunut verenvuotoriski (trombosyyttien toiminnan eston ja ruoansulatuskanavan limakalvovaurion takia). Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta ja laboratorio-arvojen tarkkailu on suositeltavaa.
- Kortikosteroidit: ruoansulatuskanavan haavojen ja verenvuotojen vaara kasvaa (ks. kohta 4.4).
- Litium (kuvattu monien tulehduskipulääkkeiden yhteydessä): tulehduskipulääkkeet suurentavat veren litiumpitoisuuksia, jotka voivat saavuttaa myrkyllisen tason (litiumin vähentynyt erittyminen munuaisten kautta). Litiumpitoisuutta on tarkkailtava deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.
- Metotreksaatti, käytettäessä 15 mg:n tai sitä suurempia viikkoannoksia: metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman pienentymisen takia, mikä johtuu tulehduskipulääkkeistä yleensä.
- Hydantoiinit ja sulfonamidit: näiden aineiden toksiset vaikutukset voivat lisääntyä.

*Varovaisuutta vaativat yhdistelmät:*

- Diureetit, ACE:n estäjät, antibakteeriset aminoglykosidit ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Deksketoprofeeni saattaa heikentää diureettien ja muiden antihypertensiivisten lääkkeiden vaikutusta. Joillakin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. dehydraatiopotilailla tai iäkkäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) samanaikainen syklo-oksigenaasia estävien lääkkeiden, ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai antibakteeristen aminoglykosidien käyttö saattaa aiheuttaa munuaistoiminnan heikentymistä entisestään, mikä on usein korjautuvaa. Deksketoprofeenilla ja diureetilla tapahtuvassa yhdistelmähoitossa on välttämätöntä varmistaa potilaan riittävä nesteytys ja tarkkailla munuaisten toimintaa hoidon alussa (ks. kohta 4.4).
- Metotreksaatti käytettäessä pieniä, alle 15 mg:n viikkoannoksia: metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman vähenemisen takia, mikä johtuu tulehduskipulääkkeistä yleensä. Veriarvoja on tarkkailtava viikoittain yhdistelmähoiton ensimmäisten viikkojen aikana. Tehostettu tarkkailu on tarpeen, jos munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt, sekä vanhuksia hoidettaessa.
- Pentoksifylliini: lisääntynyt verenvuotoriski. Kliinistä tarkkailua on lisättävä ja vuotoaika on tarkistettava useammin.
- Tsidovudiini: punasolutoksisuuden lisääntymisvaara retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen kautta sekä vakavan anemian ilmeneminen viikko sen jälkeen, kun tulehduskipulääkehoito aloitettiin. Täydellinen verenkuvaa on otettava ja retikulosyyttien määrä on laskettava 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkkeellä annettavan hoidon aloittamisesta.
- Sulfonyyliureat: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumiskohdista.

*Yhdistelmät, jotka tulee huomioida:*

- Beetasalpaajat: hoito tulehduskipulääkkeellä voi vähentää niiden verenpainetta alentavaa vaikutusta prostaglandiinisynteesin eston kautta.

- Siklosporiini ja takrolimuusi: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä näiden lääkkeiden nefrotoksisuutta munuaisten prostaglandiini-vaikutuksen kautta. Munuaisten toimintaa on tarkkailtava yhdistelmähoidon aikana.
- Trombolyytit: lisääntynyt verenvuodon vaara.
- Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): ruoansulatuskanavan verenvuotojen vaara kasvaa (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: Deksketoprofeenin pitoisuudet plasmassa voivat lisääntyä. Tämä yhteisvaikutus voi johtua estovaikutuksesta munuaistiehyterityksessä ja glukuronikonjugaatioissa ja vaatii deksketoprofeeniannoksen muutosta.
- Sydänglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa plasman glykosidipitoisuutta.
- Mifepristoni: On olemassa teoreettinen riski, että prostaglandiinisynteesin estäjät voivat muuttaa mifepristonin vaikutusta. Vähäinen näyttö viittaa siihen, että tulehduskipulääkkeiden antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa ei haittaa mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutuksia kohdunkaulan kypsytykseen tai kohdun supistuvuuteen eikä siten vähennä raskauden lääketieteellisen päättämisen kliinistä tehoa.
- Kinoloniantibiootit: Eläintutkimusten tiedot viittaavat siihen, että suuret kinoloniannokset tulehduskipulääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä kouristusriskiä.
- Tenofoviiri: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa ureatypen ja kreatiniinin pitoisuutta plasmassa. Munuaisten toimintaa on seurattava siihen kohdistuvan mahdollisen synergistisen vaikutuksen pitämiseksi hallinnassa.
- Deferasiroksi: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa gastrointestinaalisen toksisuuden riskiä. Huolellinen kliininen seuranta on tarpeen, kun deferasiroksia käytetään yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa.
- Pemetreksedi: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi vähentää pemetreksedin eliminaatiota, joten suuria tulehduskipulääkeannoksia annettaessa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min), tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää 2 vuorokauden aikana ennen pemetreksedin antamista eikä 2 vuorokauden aikana sen jälkeen.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei tule käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa vahingollisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tiedot viittaavat lisääntyneeseen keskenmenorisktiin, sydämen epämuodostumarisktiin ja gastroskiisirisktiin, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoria on käytetty alkuraskauden aikana. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin inhibiittorin annon on osoitettu johtavan pre- ja postimplantaation lisääntyneeseen epäonnistumiseen ja alkio-sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi lukuisten epämuodostumien, mukaan lukien kardiovaskulaaristen, esiintyvyyden on raportoitu olleen suurempi eläimillä, joille on annettu prostaglandiinisynteesin inhibiittoria organogeneesin aikana. Eläinkokeissa



deksketoprofeenitrometamolilla ei kuitenkaan ole ilmennyt reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana deksketoprofeenitrometamolia ei pitäisi antaa, ellei hoito ole ehdottoman välttämätöntä. Annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt, jos deksketoprofeenitrometamolia annetaan raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana tai naiselle, joka yrittää tulla raskaaksi.

Kaikki prostaglandiinisynteesin inhibiittorit voivat altistaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana sikiön:

- sydän-keuhkotoksisuudelle (keuhkohypertensio ja ductus arteriosuksen enneaikainen sulkeutuminen)
- munuaisten toiminnan häiriintymiselle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen;

raskauden lopulla äidin ja vastasyntyneen:

- vuotoajan mahdolliselle pidentymiselle, aggregaation estyminen voi tapahtua pienilläkin hoitoannoksilla
- kohdun supistusten estymiselle, joka johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

### Imetys

Deksketoprofeenin erittymisestä äidinmaitoon ihmisellä ei ole tietoa. Deksketoprofen Krka –valmiste on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeenitrometamoli saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hedelmättömyyden syitä tutkitaan.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Deksketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos –valmiste saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta, näköhäiriöitä tai uneliaisuutta. Reagointikyky ja kyky osallistua aktiivisesti tieliikenteeseen ja käyttää koneita saattavat olla heikentyneitä näissä tapauksissa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset, joita saattaa esiintyä deksketoprofeenitrometamolihoidon aikana, on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti:

- hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )
- yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja joilla katsotaan olevan ainakin mahdollinen yhteys deksketoprofeenitrometamoliin, sekä markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin esiintyvyyden mukaisessa järjestyksessä:

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos		Anemia		Neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Kurkunpään turvotus	Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperglykemia, hypoglykemia, hypertriglyseridemia, ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto		Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Parestesia, synkopee	
Silmät		Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus	
Sydän			Ekstrasystole, takykardia	
Verisuonisto		Hypotensio, punoitus	Hypertensio, pinnallinen laskimotukkotulehdus (tromboflebiitti)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bradypnea	Bronkospasmit, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu, dyspepsia, ripuli, ummetus, verioksennus, suun kuivuminen	Peptinen haava, peptisen haavan verenvuoto tai peptisen haavan puhkeaminen (ks. kohta 4.4)	Haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksasoluvaurio	
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti, kutina, ihottuma, hikoilun lisääntyminen	Urtikaria, akne	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, kasvojen turvotus, valoyliherkkyys reaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasten ja nivelten jäykkyys,	

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
			lihaskouristus, selkäkipu	
Munuaiset ja virtsatie			Akuutti munuaisten vajaatoiminta, polyuria, munuaiskipu, ketonuria, proteinuria	Nefriitti tai nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt, eturauhasvaivat	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu tai reaktio pistosalueella, kuten tulehdus, mustelma, verenvuoto	Kuume, väsymys, kipu, viluntunne	Vilunväristykset, perifeerinen turvotus	
Tutkimukset			Poikkeavuudet maksan toimintakokeessa	

Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Mahdollisia ja erityisesti iäkkäillä potilailla esiintyviä haittavaikutuksia ovat peptinen haava, puhkeama tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, jotka ovat joskus hengenvaarallisia (ks. kohta 4.4). Seuraavia haittoja on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat, ummetus, närästys, mahakipu, veriripuli, verioksentus, haavainen suutulehdus ja paksusuolitulehduksen sekä Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4).

Gastriittia on todettu harvoin.

Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on raportoitu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä, koska niitä on havaittu muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä: aseptinen meningiitti, jota saattaa pääasiallisesti esiintyä potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudostauti, sekä hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, harvemmin agranulosytoosi ja medullaarinen hypoplasia).

Rakkuloiva ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

Kliiniset tutkimustulokset ja epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö (varsinkin suuriannoksinen ja pitkäaikainen käyttö) voi hieman lisätä valtimotukosten vaaraa (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ei tunneta. Samanlaiset lääkkeet ovat aiheuttaneet mahasuolihäiriöitä (oksentelua, ruokahalun puutetta, vatsakipua) ja neurologisia häiriöitä (uneliaisuutta, huimausta, sekavuutta, päänsärkyä).

### Oireenmukainen hoito

Jos lääkettä on otettu vahingossa tai liian paljon, oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi potilaan kliinisen tilan mukaan. Deksketoprofeenitrometamoli voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, Propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE17.

Deksketoprofeenitrometamoli on trometamiinin S-(+)-2-(3-bentsoyylifenyylä) propionaattisuola, analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen lääke, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ryhmään.

### Vaikutusmekanismi

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin vähenemiseen syklooksigenaasin reaktioketjun estämisen välityksellä.

Erityisesti esto kohdistuu arakidonihapon muuttumiseen syklistiksi endoperoksideiksi, PGG<sub>2</sub> ja PGH<sub>2</sub>, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α ja PGD<sub>2</sub> sekä myös prostasykliiniä PGI<sub>2</sub> ja tromboksaaneja (TxA<sub>2</sub> ja TxB<sub>2</sub>). Prostaglandiinisynteesin estyminen voi myös vaikuttaa muihin tulehduksen välittäjiin, kuten kiniineihin, aiheuttaen välittömän vaikutuksen lisäksi välillisen vaikutuksen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet deksketoprofeenin olevan COX-1- ja COX-2-entsyymitoimintojen estäjä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Monilla kipumalleilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että deksketoprofeenitrometamolilla on tehokas analgeettinen vaikutus.

Lihakseen ja laskimoon annetun deksketoprofeenitrometamolien analgeettista tehoa on tutkittu monilla kipumalleilla keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa leikkausten yhteydessä (ortopedisessa ja gynekologisessa/vatsan alueen kirurgiassa) ja muskuloskeletaalisessa kivussa (akuutin alaselän kivun mallissa) sekä munuaiskipukivunhoitoissa.

Analgeettinen vaikutus ilmeni tutkimuksissa nopeasti, ja tehokkain vaikutus ilmeni 45 minuutin kuluessa. 50 mg:n deksketoprofeeniannoksen analgeettinen vaikutus kestää yleensä 8 tuntia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin kivunlievitystä leikkauksen jälkeen, havaittiin, että opioidien käyttöä voitiin vähentää huomattavasti, kun niitä käytettiin yhdessä deksketoprofeenitrometamoli injektio-/infuusioneste, liuoksen kanssa. Kun leikkauksen jälkeistä kipua koskevissa tutkimuksissa potilaan säätelemässä kivunlievityksessä morfiinia saaville potilaille annettiin myös deksketoprofeenia, potilaat tarvitsivat huomattavasti (30–45 %) vähemmän morfiinia kuin plaseboryhmän potilaat.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Deksketoprofeenitrometamolin huippupitoisuudet ilmenevät ihmisellä 20 minuutissa (vaihteluväli 10–45 minuuttia) lihakseen annetun annoksen jälkeen. 25–50 mg:n kerta-annoksilla AUC on annosriippuvainen sekä lihakseen että laskimoon annettuna.

### Jakautuminen

Muiden runsaasti (99 %) plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin deksketoprofeenin jakautumistilavuus on keskimäärin alle 0,25 l/kg. Jakautumisen puoliintumisaika on noin 0,35 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika vaihtelee välillä 1–2,7 tuntia.

Farmakokineettisissä moniannostutkimuksissa todettiin, etteivät viimeisen lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen todetut C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot poikkea yhden annoksen jälkeen todetuista. Tämä viittaa siihen, että lääke ei kumuloidu elimistöön.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksketoprofeenin pääasiallinen eliminoitumistie on glukuronidikonjugaatio, jota seuraa erittyminen munuaisten kautta.

Deksketoprofeenitrometamolin annon jälkeen virtsassa havaitaan ainoastaan S (+) -enantiomeeriä, mikä osoittaa sen, ettei aine muutu ihmisellä R (-) -enantiomeeriksi.

### Iäkkäät

Sekä yksittäisten että toistuvien annosten jälkeen iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) terveillä tutkimushenkilöillä altistus oli korkeampi (jopa 55 %) kuin nuorilla vapaaehtoisilla, mutta huippupitoisuuksissa ja ajassa, joka kului huippupitoisuuden saavuttamiseen, ei havaittu eroja. Sekä yksittäisten että toistuvien annosten jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika piteni (jopa 48 %) ja kokonaispuhdistuma pieneni.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja immunofarmakologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä ja apinoilla tehdyissä kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa annokset, jotka eivät aiheuttaneet havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), olivat 2 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. Apinoilla suurilla annoksilla havaittuja merkittävimpiä haittavaikutuksia olivat verinen uloste, painon nousun hidastuminen ja suurimmalla annoksella maha-suolikanavan eroosiiviset leesiot. Nämä vaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka vastaavat ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna 14–18 kertaa suurempaa lääkealtistusta.

Karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia eläimillä.

Kuten kaikki tulehduskipulääkkeet, deksketoprofeenitrometamoli voi vaikuttaa alkion/sikiön eloonjäämiseen eläinmalleissa sekä epäsuorasti vaikuttamalla toksisesti tiineiden emojen mahasuolikanavaan että suoraan vaikuttamalla sikiön kehitykseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Etanoli (96 %)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei saa sekoittaa pienessä tilavuudessa (esim. injektioruiskussa) dopamiini-, prometatsiini-, pentatsosiini-, petidiini- tai hydroksitsiiniliuosten kanssa, koska tämä aiheuttaa liuoksen saostumisen.

Kohdan 6.6 mukaisesti valmistettuihin infuusionesteisiin ei saa sekoittaa prometatsiinia tai pentatsosiinia.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Kohdan 6.6 mukaisesti laimennetun liuoksen, jos sitä säilytetään suojattuna päivänvalolta, on todettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti katsottuna, ellei liuoksen laimentamistapa poissulje mikrobiologisen kontaminaation riskiä, valmiste on syytä käyttää heti.

Jos valmistetta ei käytetä heti, ovat käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet käyttäjän vastuulla. Liuosta ei pidä normaalisti säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, jos laimennusta ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ampullit (lasityyppi I, ruskea lasi, valkoinen katkaisupiste ja sininen värirengas): 1,5 tai 10 ampullia, jotka sisältävät 2 ml injektio-/infuusionestettä, liuosta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos voidaan sekoittaa pieneen määrään (esim. injektioruiskussa) hepariini-, lidokaiini-, morfiini- tai teofylliini-injektionestettä.

Laskimoinfuusiota varten yhden ampullin sisältö (2 ml) Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta laimennetaan 30–100 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta, glukoosiliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta. Liuos on laimennettava aseptisesti ja suojattava auringonvalolta (ks. myös 6.3). Laimennettu liuos on kirkas.

Sataan (100) ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta tai glukoosiliuosta laimennettu Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos, on osoittautunut yhteensopivaksi seuraavien lääkeaineiden kanssa: dopamiini, hepariini, hydroksitsiini, lidokaiini, morfiini, petidiini ja teofylliini.

Vaikuttavan aineen ei ole osoitettu adsorboituvan, kun Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta on säilytetty muovipusseissa tai annosteluvälineissä, jotka on valmistettu etyyliivinyliasetaatista (EVA), selluloosapropionaatista (CP), pientiheyspolyeteenistä (LDPE) tai polyvinyylidikloridista (PVC).

Dexketoprofen Krka injektio-/infuusioneste, liuos -valmiste on kertakäyttöinen ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä. Tarkista liuos silmämääräisesti ennen käyttöä varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä. Valmistetta ei saa käyttää, jos hiukkasia todetaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35952

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.02.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.03.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexketoprofen Krka 50 mg/2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 2 ml ampull med injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg dexketoprofen (som dexketoprofentrometamol).

#### Hjälpämnen med känd effekt

2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 3,9 mg natrium.

2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 200 mg etanol (96 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (injektion/infusion)

Injektions-/infusionsvätskan är en klar, färglös lösning, i princip fri från partiklar (pH: 7,0-8,0, osmolaritet: 270-328 mOsmol/l).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akuta smärttillstånd av måttlig till svår intensitet, som postoperativ smärta, njurkolik och länd-/korsryggsmärta när peroral administrering inte är möjligt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen är 50 mg var 8-12:e timme. Vid behov kan doseringen upprepas var 6:e timme. Den totala dygnsdosen får ej överskrida 150 mg.

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionsvätska, lösning, är avsedd för korttidsbehandling och ska begränsas till den akuta symtomatiska perioden (inte längre än 2 dagar). Patienten ska sättas över på peroral analgetisk behandling så snart det är möjligt.

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vid måttlig till svår postoperativ smärta kan Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning användas i samma rekommenderade dos till vuxna i kombination med opioidanalgetika, om så är indicerat (se avsnitt 5.1).



## *Äldre*

Dosjustering är normalt inte nödvändig för äldre patienter. På grund av den fysiologiska sänkningen av njurfunktion hos äldre patienter rekommenderas dock en lägre dos vid lindrigt nedsatt njurfunktion: 50 mg total dygnsdos (se avsnitt 4.4).

## *Nedsatt leverfunktion*

Dosen ska reduceras till totalt 50 mg dagligen för patienter med mildt till måttligt (Child-Pugh score 5 – 9) nedsatt leverfunktion och leverfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning (Child-Pugh score 10 -15) (se avsnitt 4.3).

## *Nedsatt njurfunktion*

Dosen ska reduceras till totalt 50 mg per dygn för patienter med mildt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60 - 89 ml/min) (se avsnitt 4.4). Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning ska inte användas av patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq$  59 ml/min) (se avsnitt 4.3).

## *Pediatrisk population*

Dexketoprofen Krka har inte studerats hos barn och ungdomar. Effekt och säkerhet har således inte fastställts och produkten ska inte användas hos barn och ungdomar.

## Administreringsätt

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionsvätska, lösning, kan administreras antingen intramuskulärt eller intravenöst:

- Intramuskulär användning: Innehållet i en ampull (2 ml) Dexketoprofen Krka injektions-/infusionsvätska, lösning, administreras genom långsam injektion djupt in i muskeln.
- Intravenös användning:
  - Intravenös infusion: Den spädda lösningen, iordningställd enligt avsnitt 6.6, ska ges långsamt under 10–30 min som intravenös infusion. Lösningen ska alltid skyddas från dagsljus.
  - Intravenös bolusdos: Vid behov kan innehållet i en ampull (2 ml) Dexketoprofen Krka injektions-/infusionsvätska ges som en långsam intravenös bolusdos, under minst 15 sekunder.

## Anvisningar för hantering av produkten:

När Dexketoprofen Krka administreras intramuskulärt eller som intravenös bolusdos, ska lösningen injiceras direkt efter aspiration ur den färgade ampullen (se också avsnitt 6.2 och 6.6).

För iordningsställande av intravenös infusion, ska lösningen spädas aseptiskt och skyddas mot dagsljus (se också avsnitt 6.3 och 6.6). För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning får inte administreras i följande fall:

- Patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter hos vilka substanser med liknande effekt (t.ex. acetylsalicylsyra och annat NSAID) framkallat astmaattack, bronkospasm, akut rinit eller orsakat näspolyper, urtikaria eller angioneurotiskt ödem.
- Kända fotoallergiska eller fototoxiska reaktioner vid behandling med ketoprofen eller fibrater.
- Patienter som fått gastrointestinala blödningar eller perforering vid tidigare behandling med NSAID.
- Patienter med aktivt peptiskt/gastrointestinal blödning eller någon gastrointestinal blödning, sår eller perforering i anamnesen.
- Patienter med kronisk dyspepsi.
- Patienter som har annan aktiv blödning eller blödningsrubbnig.
- Patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.
- Patienter med svår hjärtsvikt.
- Patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 59 ml/min).
- Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass 10 – 15).
- Patienter med blödningsbenägenhet och andra koagulationsrubbnig.
- Patienter som är allvarligt uttorkade (orsakat av kräkningar, diarré eller otillräckligt intag av vätska).
- Under graviditetens tredje trimester och amningsperiod (se avsnitt 4.6).

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning är kontraindicerad för neuraxial (spinal eller epidural) administrering på grund av dess etanolinnehåll.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Administreras med försiktighet till patienter med allergiska tillstånd i anamnesen.

Samtidig användning av Dexketoprofen Krka och NSAID-preparat inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare (coxiber) bör undvikas.

Biverkningarna kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på mag-tarmkanalen och hjärta/kärl nedanför).

##### *Gastrointestinal säkerhet*

Gastrointestinal blödning, sår eller perforering, som kan vara fatalt, har rapporterats för samtliga NSAID, vid alla tidpunkter under behandling, med eller utan varningstecken och oavsett tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala händelser. I fall av gastrointestinal blödning eller sår hos patienter som får Dexketoprofen Krka, ska behandlingen avbrytas.

Risken för gastrointestinal blödning, sår eller perforering är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med sår i anamnesen, särskilt i samband med komplikationer i form av blödning eller perforering (se avsnitt 4.3) och hos äldre personer.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

I likhet med alla NSAID ska eosofagit, mag- och/eller peptiskt sår i anamnesen utredas för att säkerställa deras totala kurering innan behandlingen med dexketoprofenmetamol påbörjas. Patienter med gastrointestinala symtom eller gastrointestinal sjukdom i anamnesen ska kontrolleras noga för matsmältningsstörningar, särskilt gastrointestinala blödningar.

Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas hos dessa patienter och också hos patienter som samtidigt har behov av låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör iakttagas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller antitrombotiska medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

#### Äldre

Äldre har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforering vilka kan vara fatala (se avsnitt 4.2). Dessa patienter bör inleda behandlingen med den lägsta tillgängliga dosen.

#### *Renal säkerhet*

Försiktighet ska iakttagas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan användning av NSAID orsaka ytterligare försämrad njurfunktion, vätskeretention och ödem. Försiktighet ska också iakttagas hos patienter som genomgår diuretikabehandling och hos patienter som löper risk för hypovolemi, eftersom en ökad risk för nefrotoxicitet då föreligger.

Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen för att förhindra uttorkning och eventuellt tillhörande ökad njurtoxicitet.

I likhet med andra NSAID-preparat, kan detta läkemedel höja halten av urea kväve och kreatinin. Det kan även, liksom andra substanser som hämmar prostaglandinsyntesen, associeras med renala biverkningar som kan leda till glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, renal papillär nefrit, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Leversäkerhet*

Försiktighet ska iakttagas hos patienter med nedsatt leverfunktion. I likhet med andra NSAID kan detta läkemedel orsaka övergående smärre öknings i vissa leverparametrar, och också signifikant öka ASAT- och ALAT- värden. I fall av relevanta öknings av dessa parametrar ska behandlingen avbrytas.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Kardiovaskulär och cerebrovaskulär säkerhet*

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen. Försiktighet ska iakttas hos patienter med hjärtsjukdom i anamnesen, särskilt för de som tidigare haft episoder med hjärtsvikt då det finns en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling), kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för dexketoprofentrometamol.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med dexketoprofentrometamol efter noggrant övervägande. Liknande överväganden bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Alla icke-selektiva NSAID kan hämma trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden genom hämning av prostaglandinsyntesen. Samtidig användning av dexketoprofentrometamol och profylaktiska doser av lågmolekylärt heparin under postoperativa perioder, har undersökts i kontrollerade kliniska studier och ingen påverkan på koagulationen har observerats. Patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, såsom warfarin eller andra kumariner eller hepariner ska likväl monitoreras noggrant om dexketoprofentrometamol administreras (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt kardiovaskulär funktion (se avsnitt 4.2).

#### *Hudreaktioner*

Allvarliga hudreaktioner (vissa fatala), inklusive exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID-preparat. Patienterna tycks löpa störst risk för dessa biverkningar i början av behandlingen och de flesta fall inträffar under den första behandlingsmånaden. Behandling med Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning ska avbrytas vid första förekomsten av hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

#### *Övrigt*

Särskild försiktighet krävs hos patienter:

- med medfödd rubbning i porfyrimetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri)
- som är uttorkade
- som nyss genomgått en stor operation

Om läkaren anser en långtidsbehandling med dexketoprofen vara nödvändig, ska lever- och njurfunktion och blodstatus kontrolleras regelbundet.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har observerats i mycket sällsynta fall. Behandlingen måste avbrytas vid första tecken på allvarliga överkänslighetsreaktioner efter intag av Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning. Beroende på symtomen bör all nödvändig medicinsk behandling påbörjas av hälso- och sjukvårdspersonal.

Patienter med astma i kombination med kronisk rinit, kronisk bihåleinflammation och/eller näspolyper har en högre risk för allergi mot acetylsalicylsyra och/eller NSAID än resten av befolkningen.

Administration av detta läkemedel kan orsaka astmaanfall eller bronkospasm, särskilt hos patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra eller NSAID (se avsnitt 4.3).

Undantagsvis kan vattkoppor orsaka allvarliga hud- och mjukdelinfektioner. Hittills har inte NSAIDs roll i försämringen av dessa infektioner kunnat uteslutas. Därför är det skäl för att undvika användning av Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning hos patienter med vattkoppor.

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning ska administreras med försiktighet till patienter som lider av hematopoetiska rubbningar, systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävssjukdom.

I likhet med andra NSAID kan dexketoprofen maskera symtom på infektionssjukdomar. I enstaka fall har försämring av infektioner i mjukdelarna beskrivits med temporalt samband vid användning av NSAID-preparat. Det rekommenderas därför att patienten omedelbart kontaktar läkare om tecken på en ny eller tilltagande bakteriell infektion inträffar under behandlingen.

#### Etanol

Varje ampull Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning innehåller 200 mg etanol motsvarande 5 ml öl eller 2,08 ml vin per dos.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Bör tas med i beräkning vid användning under graviditet och till ammande kvinnor, till barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Pediatrisk population

Säkerheten för barn och ungdomar har inte fastställts.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande interaktioner gäller för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) i allmänhet:

*Kombinationer med följande läkemedel rekommenderas ej:*

- Andra NSAID-preparat (inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare) och höga doser salicylater ( $\geq 3$  g/dag): samtidig administrering av flera NSAID-preparat kan öka risken för gastrointestinala sår och blödningar genom synergisk effekt.
- Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom warfarin (se avsnitt 4.4) på grund av den höga plasmaproteinbindningen för dexketoprofen, hämning av trombocytfunktionen och skador på gastroduodenal mukosa. Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laboratorievärden utföras.
- Hepariner: ökad risk för hemorragi (på grund av hämning av trombocytfunktion och skada på gastroduodenal mukosa). Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laboratorievärden utföras.
- Kortikosteroider: ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4.).

- Litium (beskrivet för ett flertal NSAID): NSAID ökar litiumnivån i blodet, vilken kan uppnå toxiskt värde (minskad renal utsöndring av litium). Detta värde måste därför kontrolleras noggrant vid initiering, justering och utsättande av behandling med dexketoprofen.
- Metotrexat som används i höga doser, 15 mg/vecka eller mer: ökad hematologisk metotrexatotoxicitet på grund av minskat renalt clearance orsakat av antiinflammatoriska medel.
- Hydantoiner och sulfonamider: den toxiska effekten av dessa ämnen kan öka.

*Kombinationer som kräver försiktighet:*

- Diuretika, ACE-hämmare, antibakteriella aminoglykosider och angiotensin II receptor antagonister: Dexketoprofen kan reducera effekten av diuretika och andra antihypertensiva medel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig behandling med läkemedel som hämmar cyklooxygenas och ACE-hämmare, angiotensin II receptor antagonister eller antibakteriella aminoglykosider resultera i fortsatt försämring av njurfunktionen, vilken vanligtvis är reversibel. Vid ordination av dexketoprofen i kombination med ett diuretikum är det viktigt att försäkra sig om att patienten är tillräckligt hydrerad och att njurfunktionen kontrolleras vid behandlingens inledning (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).
- Metotrexat, vid doser lägre än 15 mg/vecka: ökad hematologisk toxicitet av metotrexat på grund av att antiinflammatoriska medel minskar renalt clearance av metotrexat. Blodbilden bör kontrolleras varje vecka under de första veckorna av denna kombinationsbehandling. Extra övervakning krävs även vid lindrigt nedsatt njurfunktion samt vid behandling av äldre patienter.
- Pentoxyfyllin: ökad risk för blödning. Kräver extra klinisk övervakning och blödningstider ska kontrolleras oftare.
- Zidovudin: risk för ökad erythrocytotoxicitet genom inverkan på retikulocyter. Svår anemi kan uppträda en vecka efter att behandling med NSAID har påbörjats. Blodstatus och retikulocytantal ska kontrolleras en till två veckor efter inledning av behandlingen med NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID kan öka den hypoglykemiska effekten hos sulfonylureapreparat genom bortträngning från plasmaproteinbindningsställen.

*Kombinationer med följande läkemedel ska beaktas:*

- Betablockerare: behandling med NSAID kan minska betablockerarens antihypertensiva effekt genom inhibering av prostaglandinsyntesen.
- Ciklosporin och takrolimus: NSAID kan öka nefrotoxiciteten genom renal prostaglandinmedierad effekt. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen kontrolleras.
- Trombolytiska medel: ökad risk för blödning.
- Antitrombotiska medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRIs): Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).
- Probenecid: plasmakoncentrationer av dexketoprofen kan öka. Interaktionen kan bero på hämning av renal tubulär sekretion och på glukuronsyrakonjugering och kräver justering av dexketoprofendosen.
- Hjärtglykosider: NSAID kan öka glykosidkoncentration i plasma.

- Mifepriston: det finns en teoretisk risk för att prostaglandinsyntetshämmare kan påverka effekten av mifepriston. Det finns endast begränsade data som indikerar att samtidig administrering av NSAID och prostaglandin på samma dag inte har påverkan på mifepristons eller prostaglandinets effekter på cervixutmognad eller livmoderns sammandragningar, och att samtidig administrering inte reducerar den kliniska effekten av ett medicinskt avbrott av en graviditet.
- Kinolonantibiotika: data från djurstudier indikerar att höga doser av kinoloner i kombination med NSAID kan öka risken för kramper.
- Tenofovir: samtidig användning med NSAID kan höja halten av urea, kväve och kreatinin i plasma, njurfunktion bör övervakas för att kontrollera eventuell synergipåverkan på njurfunktionen.
- Deferasirox: samtidig användning med NSAID kan öka risken för gastrointestinal toxicitet. Noggrann klinisk övervakning krävs när deferasirox kombineras med dessa substanser.
- Pemetrexed: samtidig användning med NSAID kan minska elimineringen av pemetrexed. Därför ska försiktighet iaktas när patienten ges högre doser av NSAID. Hos patienter med lindrig till måttlig njursvikt (kreatininclearance mellan 45 och 79 ml/min) ska samtidig administrering av pemetrexed och NSAID undvikas i 2 dagar före och 2 dagar efter administrering av pemetrexed.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och vid amning (se avsnitt 4.3).

##### Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ inverkan på graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling. Data från epidemiologiska studier har givit upphov till misstankar om en ökad risk för missfall och för hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för hjärtmissbildning ökade från mindre än 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dos och behandlingstid. Prostaglandinhämmare som givits till djur har visat sig kunna ge upphov till pre- och postimplantationsskada och embryofetal dödlighet. Dessutom har fler fall av varierande missbildningar inklusive hjärt-/kärlmissbildningar rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under organogenperioden. Dock har studier på djur med dexketoprofentrometamol inte visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Dexketoprofentrometamol bör inte användas under första och andra trimestern såvida det inte är absolut nödvändigt. Om dexketoprofentrometamol används av en kvinna som försöker att bli gravid eller under första och andra trimestern ska dosen hållas låg och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Under graviditetens tredje trimester kan alla hämmare av prostaglandinsyntesen utsätta fostret för:

- kardiopulmonal toxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonalishypertension)
- njurfunktionsnedsättning, vilket kan fortskrida till njursvikt med oligohydramnios

mot slutet av graviditeten kan alla hämmare av prostaglandinsyntesen utsätta modern och barnet för:

- möjlig förlängning av blödningstiden, en antiaggregerande effekt vilken kan uppträda även vid mycket låga doser.

- hämning av livmoderns sammandragningar, resulterande i försenat eller förlängt förlossningsarbete

### Amning

Det är inte känt huruvida dexketopropentrometamol utsöndras i modersmjölk. Dexketoprofen Krka är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

I likhet med andra NSAID kan användning av dexketopropentrometamol minska kvinnors fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Avbrott i dexketoprofenbehandlingen bör övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredningar.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning kan ge biverkningar såsom yrsel, synstörningar eller dåsighet. Reaktionsförmågan och förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats i dessa fall.

#### **4.8 Biverkningar**

De biverkningar som kan uppstå under behandling med dexketopropentrometamol klassificeras i följande grupper samt enligt frekvens:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

De biverkningar som rapporterats i kliniska studier och som bedöms ha ett möjligt samband med dexketopropentrometamol samt biverkningar rapporterade efter marknadsföring, återges i tabellen nedan, klassificerade efter organ respektive frekvens:

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blod och lymfsystemet		Anemi		Neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet			Laryngealt ödem	Anafylaktisk reaktion, inklusive anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition			Hyperglykemi, hypoglykemi, hypertriglyceridemi, anorexi	
Psykiatriska störningar		Sömlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, sömnhet	Parestesi, synkope	



	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Ögon		Dimsyn		
Öron och balansorgan			Tinnitus	
Hjärtat			Extrasystole, takykardi	
Blodkärl		Hypotoni, rodnad	Hypertoni, ytlig tromboflebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bradypné	Bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Buksmärta, dyspepsi, diarré, förstoppning, hematemes, muntorrhet	Peptiskt sår, peptisk blödning eller peptisk perforering (se avsnitt 4.4)	Pankreatit
Lever och gallvägar			Levercellskada	
Hud och subkutan vävnad		Dermatit, klåda, hudutslag, ökad svettning	Urtikaria, akne	Steven Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), angioödem, ansiktsödem, fotosensitivitets reaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelstelhet, ledstelhet, muskeltkramp, ryggsmärta	
Njurar och urinvägar			Akut njursvikt, polyuri, njursmärta, ketonuri, proteinuri	Nefrit eller nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menstruationsrubbingar, prostatastörningar	
Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället	Smärta på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället inklusive inflammation, blåmärken eller blödningar	Feber, trötthet, smärta, frusenhet	Stelhet, perifert ödem	
Undersökningar			Onormalt leverfunktionstest	

De vanligaste rapporterade biverkningarna förekommer från magtarmkanalen. Peptiskt sår, perforering eller gastrointestinal blödning, ibland fatalt, särskilt hos äldre, kan förekomma (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes,

ulcerös stomatit, försämring av kolit och Chrons sjukdom (Se avsnitt 4.4 och Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning) har rapporterats efter administrering.

Gastrit observerades mindre frekvent.

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

I likhet med andra NSAID kan följande biverkningar inträffa: aspetisk meningit, vilken antas uppträda huvudsakligen hos patienter med systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävssjukdom och hematologiska reaktioner (purpura, aplastisk och hemolytisk anemi, i sällsynta fall agranulocytos och benmärgshypoplasi).

Bullösa reaktioner inklusive Steven Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Symtomatologin efter en överdosering är inte känd. Liknande läkemedel har givit gastrointestinala störningar (kräkningar, anorexi, buksmärter) och neurologiska störningar (sommolens, yrsel, desorientering, huvudvärk).

### Behandling

Vid överdosering ska symtomen behandlas omedelbart utifrån patientens kliniska tillstånd. Dexketoprofentrometamol kan avlägsnas genom dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, Propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE17.

Dexketoprofentrometamol är trometaminsaltet av S-(+)-2-(3-benzoylfenyl)-propionsyra, ett analgetiskt, antiinflammatoriskt och antipyretiskt läkemedel som tillhör den icke-steroida antiinflammatoriska gruppen.

## Verkningsmekanism

Icke-steorida antiinflammatoriska läkemedel utövar sin effekt genom att reducera prostaglandinsyntesen via hämning av enzymet cyklooxygenas.

Specifikt sker en hämning av transformationen av arakidonsyra till cykliska endoperoxider, PGG<sub>2</sub> och PGH<sub>2</sub> vilka producerar prostaglandin PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> och PGD<sub>2</sub> och också prostacyclin PGI<sub>2</sub> och tromboxan (TxA<sub>2</sub> och TxB<sub>2</sub>). Ytterligare kan hämningen av prostaglandinsyntesen påverka andra inflammatoriska mediatorer såsom kinin och orsaka en indirekt verkan som blir som ett tillägg till den direkta verkan.

## Farmakodynamiska effekter

Studier på djur och människa har visat att dexketoprofen hämmar COX-1 och COX-2-aktiviteten.

## Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier med flera olika smärtmodeller visade effektiv analgetisk effekt av dexketoprofentrometamol.

Den analgetiska effekten av intramuskulär och intravenös dexketoprofentrometamol vid måttlig till svår smärta har undersökts med flera olika kirurgiska smärtmodeller (ortopedisk kirurgi och gynekologisk/bukkirurgi), likaså vid muskuloskeletal smärta (akut länd-/korsryggsmärtmodell) och vid njurkolik.

I studierna uppnåddes analgetisk effekt och maximal effekt uppnåddes inom 45 minuter. Den analgetiska effekten efter administrering av 50 mg dexketoprofen varar vanligtvis 8 timmar.

Kliniska studier på postoperativ smärtlindring har visat att dexketoprofentrometamol injektion-/infusionslösning i kombination med opioider signifikant minskar opioidförbrukningen. I postoperativa smärtstudier där patienter fick morfin via patientkontrollerad analgesi, krävde patienter som fått dexketoprofen signifikant mindre mängd morfin (mellan 30-45 % reduktion) än patienter i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

C<sub>max</sub> uppnås efter 20 minuter (mellan 10 och 45 minuter) vid intramuskulär tillförelse av dexketoprofentrometamol till människa. Efter administrering av enstaka doser på 25 till 50 mg är AUC proportionell mot dosen både efter intramuskulär och efter intravenös administrering.

### Distribution

I likhet med andra läkemedel med hög plasmaproteinbindning (99 %) är den genomsnittliga distributionsvolymen mindre än 0,25 l/kg kroppsvikt. Halveringstiden för distribution är cirka 0,35 timmar och halveringstiden för elimination varierar mellan 1 – 2,7 timmar.

I farmakokinetiska studier med upprepad dosering uppvisades ingen skillnad i C<sub>max</sub> och AUC efter den sista intramuskulära eller intravenösa dosen jämfört med administrering av en enkeldos. Detta tyder på att läkemedlet inte ackumuleras.

### Metabolism och eliminering

Eliminationen av dexketoprofen sker huvudsakligen via glukuronidkonjugering följt av renal utsöndring.

Efter administrering av dexketoprofentrometamol återfinns endast S(+)-enantiomeren i urinen vilket visar att ingen omvandling till R(-)-enantiomeren sker hos människa.

#### Äldre

Hos äldre friska frivilliga (65 år och äldre), var exponeringen signifikant högre än hos unga frivilliga efter enkel och peroral dos (upp till 55 %), medan ingen statistiskt signifikant skillnad i  $C_{max}$  och  $T_{max}$  observerades. Den genomsnittliga halveringstiden för elimination ökade efter administrering av enkeldos och vid upprepad dosering (upp till 48 %), och clearance minskade.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och immunofarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Studier av kronisk toxicitet hos möss och apor fastställde den högsta dosnivån som inte ger biverkningar (NOAEL) vid doser 2 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen för människa. Hos apor observerades som biverkning vid högre doser främst blod i avföringen och minskad ökning av kroppsvikten, och vid den högsta förekom erosiva gastrointestinala lesioner. Dessa biverkningar uppkom vid doser som fastställde en läkemedelsexponering 14-18 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen för människa. Det finns inga studier på karcinogeniciteten hos djur.

Som det konstaterats för hela den farmakologiska klassen NSAID-preparat kan dexketoprofentrometamol påverka överlevnaden hos embryon och foster i djurmodeller både indirekt, genom gastrointestinal toxicitet hos dräktiga mödrar, och genom direkt påverkan på fostrets utveckling.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Etanol (96 %)  
Natriumhydroxid (för pH justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionsvätska ska inte blandas i en liten volym (t.ex. i en spruta) med lösningar av dopamin, prometazin, pentazocin, petidin eller hydroxizin, då detta resulterar i en fällning i lösningen.

Den spädda infusionslösningen iordningställd enligt avsnitt 6.6 får inte blandas med prometazin eller pentazocin.

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel än de angivna i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Kemisk stabilitet av lösningar utspädda enligt anvisningar i avsnitt 6.6 har visats under 24 timmar vid 25 °C i skydd mot ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte metoden för utspädning utesluter risken för mikrobiell kontamination, ska lösningen användas omedelbart.

Om läkemedlet inte används genast är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar.

Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C om inte utspädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning, finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ampuller (Typ I bärnstensfärgat glas med vit prick och blå ring): 1, 5 eller 10 ampuller innehållandes 2 ml injektions-/infusionslösning, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning har visat sig vara kompatibel vid blandning i små volymer (t.ex. i en spruta) med injektionsvätskor innehållande heparin, lidokain, morfin och teofyllin.

För administrering som intravenös infusion ska innehållet i en ampull (2 ml) av Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning spädas i en volym av 30 till 100 ml fysiologisk koksaltlösning, glukos eller Ringerlaktatlösning. Lösningen ska spädas aseptiskt och skyddas mot dagsljus (se även avsnitt 6.3). Den spädda injektionsvätskan är en klar lösning.

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning utspädd i en volym av 100 ml koksalt- eller glukoslösning har visat sig vara kompatibel med följande läkemedel: dopamin, heparin, hydroxizin, lidokain, morfin, petidin och teofyllin.

Ingen adsorption av det aktiva innehållsämnet har setts när spädda lösningar av Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning förvarats i påsar av plast eller doseringshjälpmedel gjorda av etylvinylacetat (EVA), cellulosapropionat (CP), lågdensitetspolyeten (LDPE) och polyvinylklorid (PVC).

Dexketoprofen Krka injektions-/infusionslösning är endast för engångsbruk och oanvänd lösning ska kasseras. Före administrering ska lösningen inspekteras visuellt för att säkerställa att den är klar och färglös. Lösningen ska inte användas om partiklar observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35952

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01.02.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.03.2021