



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Dexofen[®] inject
Дексофен[®] инжект



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Dexofen[®] inject
Дексофен[®] инжект

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество

Една ампула от 2 ml съдържа 50 mg dexketoprofen под формата на dexketoprofen trometamol.

1 ml инжекционен разтвор съдържа 25 mg dexketoprofen под формата на dexketoprofen trometamol.

Помощни вещества

Вж. т. 6.1. "Списък на помощните вещества и техните количества".

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор
Бистър безцветен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

Симптоматично лечение на остра, умерена до силна болка, например постоперативна болка, бъбречна колика, болки в гърба, когато пероралното приложение не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Възрастни

Препоръчителната доза е 50 mg на всеки 8-12 часа. При необходимост приложението може да се повтори след 6 часа. Общата дневна доза не трябва да надвишава 150 mg.

Dexofen[®] inject е предназначен за краткосрочно лечение и приложението му трябва да се ограничи само в острия симптоматичен период (не повече от 2 дни). При възможност трябва да се премине на перорална аналгетична терапия.

При умерена до силна постоперативна болка, *Dexofen[®] inject* може да се комбинира с опиоиден аналгетик, ако е показан, в същата дозировка, която се препоръчва и за възрастни пациенти (вж. т. 5.1.)

Пациенти в напреднала възраст

По принцип не се налага адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. Въпреки това, поради физиологично понижена бъбречна функция, при леко бъбречно увреждане се препоръчва по-ниска доза – 50 mg обща дневна доза (вж. т.4. 4.).

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция (от 5 до 9 по Child-Pugh), дозата трябва да се намали до 50 mg обща дневна доза при редовно проследяване на чернодробната функция (вж. т. 4.4.). *Dexofen[®] inject* не трябва да се използва при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (от 10 до 15 по Child-Pugh) (вж. т. 4.3.).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11454/08-09	
676/17.06.05	<i>[Signature]</i>



Нарушена бъбречна функция

При пациенти с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирън 50-80 ml/min), дозата трябва да се намали до 50 mg обща дневна доза (вж.т. 4.4.). *Dexofer® inject* не трябва да се прилага при пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min) (вж. т. 4.3.).

Деца и юноши

Липсват данни за приложението на *Dexofer® inject* при деца и юноши. Тъй като сигурността и ефективността не е проучена, лекарството не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

Dexofer® inject може да се прилага интрамускуно или интравенозно:

- интрамускулно приложение: съдържанието на една ампула (2 ml) *Dexofer® inject* се прилага бавно, дълбоко мускулно;
- интравенозно приложение:
 - интравенозна инфузия: разтворът се разрежда, както в описано в точка 6.6. и се прилага като бавна интравенозна инфузия с продължителност 10-30 минути. Разтворът трябва през цялото време да се пази от дневна светлина.
 - интравенозно болус приложение: съдържанието на една ампула (2 ml) *Dexofer® inject* може да се приложи бавно болус интравенозно в продължение не по-малко от 15 секунди.

Инструкции за правилна употреба

При интрамускулно или интравенозно болус приложение на *Dexofer® inject*, разтворът трябва да се приложи веднага след аспирирането му от цветната ампула (вж. т. 6.2. и 6.6.).

При интравенозна инфузия, разтворът трябва да се разреди, като се спазват правилата на антисептиката, и да се пази от дневна светлина (вж. т. 6.3. и 6.6.).

4.3 Противопоказания

Dexofer® inject не трябва да се прилага при следните състояния:

- свръхчувствителност към dexketoprofen, към нестероидни противовоспалителни средства или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- пациенти, при които вещества с подобно действие (напр. ацилсалицилова киселина или други НСПВС) предизвикват астматични пристъпи, бронхоспазм, остър ринит или причиняват назална полипоза, уртикария или ангионевротичен едем;
- пациенти с активна гастроинтестинална язва или при съмнение за това състояние, както и при анамнеза за гастроинтестинална язва;
- пациенти с гастроинтестинално кървене, кървене от друг произход или други заболявания, свързани с кървене;
- пациенти с болест на Крон или улцерозен колит;
- пациенти с анамнеза за бронхиална астма;
- пациенти с тежка, неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 50 ml/min);
- пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (Child-Pugh score 10 – 15);



- пациенти с хеморагична диатеза и други коагулационни нарушения или при приложение на антикоагулантна терапия;
- по време на бременност и кърмене (вж. т. 4.6.).

Dexofen® inject е противопоказан за невроаксиално (интратекално или епидурално) приложение, тъй като съдържа етанол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е изследвана безопасността при приложението у деца.

При пациенти с анамнеза за алергични състояния трябва да се прилага с внимание.

Пациенти със симптоми или анамнеза за гастроинтестинални заболявания трябва да се наблюдават внимателно за храносмилателни нарушения, особено за кървене. В редки случаи, при проява на гастроинтестинално кървене или улцерация при приложение на dexketoprofen trometamol, лечението трябва веднага да се преустанови.

Всички НСПВС могат да инхибират тромбоцитната агрегация и да удължат времето на кървене чрез инхибиране простагландиновата синтеза. В контролирани клинични изпитвания е проучено едновременното приложение на dexketoprofen trometamol и профилактични дози нискомолекулярен хепарин в постоперативния период, при което не са наблюдавани ефекти върху коагулационните параметри. Независимо от това, пациенти, приемащи лекарства, които повлияват хемостазата, трябва внимателно да се проследяват при приложение на *Dexofen® inject*.

Подобно на другите НСПВС, може да се наблюдава повишение на плазмената урея и креатинин. Подобно на другите инхибитори на простагландиновата синтеза, приложението може да се свърже с нежелани лекарствени реакции от страна на бъбреците, които могат да доведат до гломерулонефрит, интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром или остра бъбречна недостатъчност.

Подобно на другите НСПВС, може да се наблюдава обратимо и леко повишение на някои чернодробни проби и значимо повишение на ASAT и ALAT. При значително повишение, лечението трябва да се преустанови.

Dexofen® inject трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена хемопоезата, системен лупус еритематодес или смесена съединително-тъканна болест.

Подобно на други НСПВС, dexketoprofen може да маскира симптомите на инфекциозни заболявания. В изолирани случаи е описано утежняване на мекотъканни инфекции в преходна връзка с приложението на НСПВС. Ето защо на пациентите се препоръчва незабавно да се консултират с лекар при симптоми на бактериална инфекция или влошаване на състоянието по време на лечението.

При пациенти с нарушена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и при пациенти с други предразполагащи фактори за задръжка на течности, се налага внимание. При тези пациенти приложението на НСПВС може да доведе до нарушение на бъбречната функция и до задръжка на течности. Внимание се налага и при пациенти на диуретична терапия или при риск от хиповолемия поради повишен риск от нефротоксичност.

Внимание се изисква при лечение на пациенти в напреднала възраст, защото те по принцип са по-предразположени към нежелани лекарствени реакции. Усложненията, напр. гастроинтестинално кървене и/или перфорация, са дозозависими, често са сериозни и могат да се появят без предупредителни симптоми или предшестваща анамнеза, по всяко време на лечението. Пациентите в напреднала възраст често страдат от нарушена бъбречна, сърдечно-съдова или чернодробна функция. Ето защо трябва да се проследяват чернодробната и бъбречната функция.



Приложението на това лекарство, подобно на останалите, които инхибират циклооксигеназата и синтезата на простагландините, може обратимо да потисне способността за забременяване и не се препоръчва при жени, които желатя да забременеят.

Всяка ампула *Dexofen® inject* съдържа 200 mg етанол.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

По принцип за НСПВС са характерни следните взаимодействия:

Комбинации, които не се препоръчват:

- Други НСПВС, включително високи дози салицилати (≥ 3 g/дневно): едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от гастроинтестинална язва и кървене чрез синергичен ефект.
- Перорални антикоагуланти, парентерален хепарин над профилактичните дози и тиклопидин увеличават риска от кървене чрез инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на гастроинтестиналната мукоза.
- Литий (описано е при някои НСПВС): НСПВС увеличават плазмените нива на лития, които могат да достигнат токсични нива (понижена бъбречна екскреция на лития). Ето защо е необходимо проследяване на този параметър при започване на лечението, прецизиране или преустановяване на терапията с dexketoprofen.
- Метотрексат във високи дози ≥ 15 mg/седмица: по принцип противовъзпалителните лекарства повишават хемотоксичността на метотрексата чрез намаление на бъбречния му клирънс.
- Хидантоин и сулфонамиди: токсичният ефект на тези вещества може да се повиши.

Комбинации, при които се налага внимание:

- Диуретици, АСЕ инхибитори: при дехидратирани пациенти, лечението с НСПВС е свързано с риск от остра бъбречна недостатъчност (понижение на гломерулната филтрация чрез понижена бъбречна простагландинова синтеза). Лечението с НСПВС може да понижи техния антихипертензивен ефект. При назначаване едновременно на dexketoprofen и диуретик трябва да е сигурно, че пациентът е нормално хидратиран и в началото на лечението да се проследи бъбречната функция.
- Метотрексат в ниски дози < 15 mg/седмица: по принцип всички противовъзпалителни лекарства водят до повишена хемотоксичност на метотрексата чрез намаление на бъбречния му клирънс. През първите седмици на комбинираното лечение, кръвната картина трябва да се проследява всяка седмица. При наличие на дори и леко нарушение на бъбречната функция, както и при пациенти в напреднала възраст, се налага внимателно проследяване.
- Пентоксифилин: повишен риск от кървене. Да се осигури интензивен клиничен мониторинг и по-често проследяване на кръвната картина.
- Зидовудин: риск от повишена токсичност върху еритроцитния кръвен ред чрез повлияване на ретикулоцитите с поява на тежка анемия една седмица след началото на приложението на НСПВС. Да се направи пълна кръвна картина, вкл. ретикулоцити, 1-2 седмици след започване на терапията.
- Сулфанилурейни лекарства: НСПВС могат да усилят хипогликемичния ефект на сулфанилурейните лекарства чрез изместване от местата им на свързване с плазмените протеини.



- Нискомолекулярен хепарин: при едновременното приложение на dexketoprofen trometamol с нискомолекулярен хепарин за профилактика на венозна тромбоемболия в постоперативния период, не се наблюдава значителна промяна в коагулационните показатели. Независимо от това се препоръчва внимание поради повишен риск от кървене.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

- Бета-блокери: лечението с НСПВС може да намали антихипертензивния им ефект чрез инхибиране на простагландиновата синтеза.
- Циклоспорин и такролимус: НСПВС могат да усилят нефротоксичността чрез ефекти, медиранни от бъбречните простагландини. При комбинираната терапия трябва да се проследява бъбречната функция.
- Тромболитици: повишен риск от кървене.
- Пробенецид: може да се повиши плазмената концентрация на dexketoprofen. Това може да се дължи на инхибиране на бъбречната тубулна секреция и на глюкоренова конюгация и налага прецизиране на дозата на dexketoprofen.
- Сърдечни глюкозиди: НСПВС може да увеличи плазмената концентрация на глюкозидите.
- Мифепристон: поради теоретичен риск, че инхибиторите на простагландиновата синтеза могат да променят ефективността на мифепристон, НСПВС не трябва да се прилагат 8-12 дни след приложението на мифепристон.
- Хинолони: данните от опити с животни демонстрират, че при високи дози хинолони в комбинация с НСПВС, може да се увеличи риска от поява на конвулсии.

4.6 Бременност и кърмене

Dexofer[®] inject не трябва да се прилага при бременност и кърмене.

Няма достатъчно информация за оценка на безопасността на приложението на *Dexofer[®] inject* по време на бременност.

При опити с животни, ефект върху фетуса се наблюдава при високи дози, вероятно поради инхибиране на простагландиновата синтеза от dexketoprofen (вж. т. 5.3.).

НСПВС може да потиснат маточните контракции и да забавят раждането. Освен това те могат да доведат до преждевременно затваряне на ductus arteriosus и до неонатална белодробна хипертензия и дихателна недостатъчност. НСПВС може да потиснат функцията на тромбоцитите и на бъбреците на плода, което може да доведе до олигохидрамнион и до неонатална анурия.

Не е известно дали dexketoprofen се излъчва с кърмата.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Dexofer[®] inject може леко до умерено да повлияе способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да доведе до замаяност и сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата са описани нежеланите реакции, които са поне вероятно свързани с парентералното приложение на dexketoprofen trometamol. Те са класифицирани по системи и органи и подредени по честота – чести (1 - 10 %), нечести (0.1 - 1 %), редки (0.01 – 0.1 %).

Включени са и други реакции, съобщени като редки (0.01 – 0.1 %) или много редки (< 0.01 %) в клинични проучвания или при други лекарствени форми dexketoprofen.



Система/орган	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/ изолирани съобщения (<0.01%)
Кръв и лимфна система	---	Анемия	---	Неутропения, тромбоцитопения
Метаболизъм и хранене	---	---	Хипергликемия, хипогликемия, хипертриглицеридемия	---
Нервна система	---	Главоболие, замаяност, безсъние, сънливост	Парестезии	---
Очи	---	Замъглено виждане	---	---
Уши и лабиринт	---	---	Тинитус	---
Сърце	---	---	Екстрасистоли, тахикардия	---
Съдове	---	Хипотония, горещи вълни	Хипертония, периферен оток, повърхностен тромбофлебит	---
Дихателна, система, гръден кош и медиастиnum	---	---	Брадипнея	Бронхоспазъм, диспнея
Гастроинтестинална система	Гадене, повръщане	Коремна болка, диспепсия, диария, констипация, хематемеза, сухота в устата	Пептична язва, хеморагия или перфорация (вж. т. 4.4.), анорексия	Засягане на панкреаса
Хепатобилиарна система	---	---	Повишени чернодробни ензими, чернодробни нарушения, жълтеница	Засягане на черния дроб
Кожа и подкожие	---	Дерматит, сърбеж, кожен обрив, повишено изпотяване	Уртикария, акне	Тежки мукокутанейни реакции (синдром на Steven Johnson, синдром на Lyell), ангиоедем, др. кожни реакции, реакции на фоточувствителност
Мускулноскелетна система, съединителна тъкан и кости	---	---	Мускулна скованост, ставна скованост, мускулни крампи	---



Система/орган	Чести (1-10%)	Нечести (0.1-1%)	Редки (0.01-0.1%)	Много редки/ изолирани съобщения (<0.01%)
Генито-уринарната система	---	---	Полиурия, болка в бъбреците	Засягане на бъбреците (нефрит или нефротичен синдром)
Репродуктивна система и гърди	---	---	Жени: менструални нарушения Мъже: засягане на простатата	---
Общи нарушения и реакции в мястото на приложението	Болка в мястото на инжектирането	Реакции в мястото на инжектирането, възпаление, синина или хеморагия, температура, отпадналост, болки, студени тръпки	Болка в кръста, синкоп, треперене	Анафилаксия, фациален оток
Лабораторни изследвания	---	---	Кетонурия, протеинурия	---

Могат да се появят и следните нежелани лекарствени реакции, тъй като са наблюдавани при други НСПВС и могат да се свържат с инхибирането на простагландиновата синтеза: асептичен менингит, който се проявява най-вече при пациенти със системен лупус еритематодес или смесена съединително-тъканна болест; хематологични реакции (пурпура, апластична и хемолитична анемия, рядко агранулоцитоза или костно-мозъчна хипоплазия).

4.9 Предозиране

Не са известни симптомите при предозиране. Подобни лекарствени продукти водят до гастроинтестинални (повръщане, анорексия, коремна болка) и неврологични (сомнолентност, вертиго, дезориентация, главоболие) нарушения.

В случай на непредумишлено предозиране или приложение на по-висока доза се налага незабавно симптоматично лечение и при необходимост - стомашна промивка.

Dexketoprofen trometamol може да се елиминира с диализа.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: пропионова киселина и производни

АТС код: M01 A E 17

Dexketoprofen trometamol е трометаминова сол на S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionic acid – лекарство с аналгетични, противовъзпалителни и антипиретични свойства, което принадлежи към нестероидните противовъзпалителни средства – групата на пропионовата киселина и производни.

Механизмът на действие на нестероидните противовъзпалителни средства се свързва с намаление на простагландиновата синтеза чрез инхибиране на циклооксигеназата. Освен това, инхибирането на простагландиновата синтеза може да



повлияе и други медиатори на възпалението, като кинините. Това е един индиректен ефект, който допълва директното действие.

В проучвания при животни и хора е доказано, че dexketoprofen инхибира активността на COX-1 и COX-2.

Клинични проучвания върху различни болкови модели демонстрират ефективна аналгетична активност на dexketoprofen trometamol.

Аналгетичният ефект на dexketoprofen trometamol, приложен интрамускулно или интравенозно при умерена до тежка болка, е доказан в няколко проучвания – хирургични болкови модели (ортопедия, коремна хирургия или гинекологични операции), както и при мускулно-скелетна болка (модели при остра болка в кръста) и бъбречна колика.

В проучванията началото на аналгетичното действие е бързо, като в рамките на първите 45 минути се достига пиков аналгетичен ефект. Продължителността на аналгетичния ефект при приложение на 50 mg dexketoprofen обикновено е 8 часа.

Клинични проучвания за лечение на постоперативна болка демонстрират, че комбинираното приложение на *Dexofer[®] inject* и опиоиди сигнификантно намалява дозата на опиоида. В проучвания при постоперативна болка пациентите получават морфин чрез апаратура за контролирана от пациента аналгезия. Пациентите, лекувани с dexketoprofen, се нуждаят от значително по-малко морфин (между 30-45 %), в сравнение с пациентите от плацебо-групата.

5.2 Фармакокинетични свойства

При интрамускулно приложение на dexketoprofen trometamol на хора, пикови концентрации се достигат на 20-та минута (от 10 до 45 минути). За еднократни дози от 25 mg и 50 mg, площта под кривата (AUC, area under the curve) е пропорционална на приложената доза както при интрамускулно, така и при интравенозно приложение.

Във фармакокинетични проучвания с приложение на многократни дози е наблюдавано, че C_{max} и AUC след последното интрамускулно или интравенозно приложение не се различават от тези, получени след еднократна доза, което показва, че лекарството не акумулира.

Подобно на други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини (99 %), обемът на разпределение има средна стойност под 0.25 l/kg. Времето за полуразпределение е средно 0.35 часа, а времето на полуживот е средно 1-2.7 часа. Основният път на елиминиране на dexketoprofen е глюкуронова конюгация и последваща бъбречна екскреция.

След приложението на dexketoprofen trometamol, в урината се отделя само S-(+)-енантиомера, което демонстрира, че при хората няма конверсия в R-(-)-енантиомер.

При здрави хора в напреднала възраст (≥ 65 години), експозицията на лекарството е значително по-висока, в сравнение с млади доброволци, след еднократно и многократно перорално приложение (до 55 %), докато в пиковите плазмени концентрации и времето за достигането им липсват статистически значими разлики. Средното време на полуелиминиране се удължава след еднократно и многократно приложение (до 48 %) и общият клирънс намалява.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни при конвенционални проучвания за безопасност, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, репродуктивната токсичност и имуно-фармакологията не показват специфични рискове при хора, освен вече споменатите в другите раздели на кратката характеристика на продукта. Проучванията за хронична токсичност при мишки и маймуни показват, че нивото на липса на нежелани



лекарствени реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) е 3 mg/kg/ден. Главните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при високи дози, са гастроинтестинални ерозии и улцерации, които са дозозависими.

Подобно на целия фармакологичен клас НСПВС, dexketoprofen trometamol може да причини промени в ембрио-феталната преживяемост при животински модели, като действа както индиректно, чрез гастроинтестинална токсичност при бременните майки, така и директно върху развитието на плода.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Ethanol (96 %)
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Вода за инжекции

6.2 Физико-химични несъвместимости

Dexofer® inject не трябва да се смесва в малък обем (напр. в спринцовка) с разтвори на допамин, прометазин, пентазоцин, петидин или хидроксизин, тъй като това може да доведе до преципитация на разтвора.

Разредените инфузионни разтвори се приготвят, както е описано в т. 6.6. и не трябва да се смесват с прометазин или пентазоцин.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези, споменати в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години.

След разреждане според инструкциите в т. 6.6., разреденият разтвор е показал химическа стабилност в продължение на 24 часа, при температура под 25 °С и защитен от дневна светлина.

От микробиологична гледна точка, лекарството трябва да се приложи веднага. Ако не се прилага веднага, то условията и времето за съхранение преди приложението са задължение на потребителя и обикновено не трябва да бъде съхранявано повече от 24 часа при температура 2-8 °С, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Ампулите да се съхраняват в картонената кутия.

6.5 Данни за опаковката

Ампула от цветно стъкло тип I, съдържаща 2 ml инжекционен разтвор.

Опаковка, съдържаща 5 или 10 ампули.

Болнична опаковка от 50 ампули (5x10).

6.6 Препоръки при употреба

Dexofer® inject е показал съвместимост при смесване в малки обеми (напр. в спринцовка) с инжекционни разтвори на хепарин, лидокаин, морфин и теофилин.

За приложение под формата на интравенозна инфузия, съдържанието на една ампула (2 ml) от *Dexofer® inject* трябва да се разреди в обем от 30 до 100 ml физиологичен



разтвор, глюкоза или разтвор на Ringer lactate. Разтворът трябва да се разрежи асептично и да се пази от дневна светлина (вж. също т. 6.3.). Разреженият разтвор е прозрачна течност. Разрежените инфузионни разтвори са показали съвместимост със следните инжекционни разтвори: допамин, хепарин, хидроксизин, лидокаин, морфин, петидин и теофилин.

Не се наблюдава абсорбция на лекарственото вещество на *Dexofer[®] inject* при съхраняването му в пластмасови сакчета или приспособления за приложение, изготвени от етилвинилацетат (EVA), целулозен пропионат (CP), полиетилен с ниска плътност (LDPE) и поливинилхлорид (PVC).

Dexofer[®] inject е предназначен за еднократна употреба и всяко неизползвано количество трябва да се унищожи. Трябва да се използват само бистри и прозрачни разтвори.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germany

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Февруари, 2004 год.

