

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 mOsm/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 munuaiskivikipukohtaukset 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 ≤ 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 ≤ 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 verihiihtaleiden 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, interstitiaalinefriitti, 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 eksfoliatiivista 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 yliherkkyysoireita ilmenee.

Muut tiedot

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on:

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

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

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen shokki) on todettu hyvin harvoin. Hoito on keskeytettävä ensimmäisten vakavien yliherkkyysoireiden 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 potilailla, 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 bakteeri-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 se on olennaisesti 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 (≥ 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.
- Hydantoinit 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 häiritse 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

Dexketoprofenin 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 keskenmenoriskiin, sydämen epämuodostumariskiin ja gastroskiisiriskiin, 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 postimplantaationlisääntyneeseen 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 deksketoprofeeninrometamolilla ei kuitenkaan ole ilmennyt reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana deksketoprofeeninrometamolilla ei pitäisi antaa, ellei hoito ole ehdottoman välttämätöntä. Annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt, jos deksketoprofeeninrometamolilla 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 ennenaikainen 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 deksketoprofeeninrometamoli 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 deksketoprofeeninrometamolihoidon 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 deksketoprofeeninrometamoliin, 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, trombositopenia
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, verioksenus, suun kuivuminen	Peptinen haava, peptisen haavan verenvuoto tai peptisen haavan puhkeaminen (ks. kohta 4.4)	Haimatulehdus
Maksa ja sappi			Maksasoluvaurio	
Iho ja ihonalainen kudος		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, lihaskouristus,	

			selkäkipu	
Munuaiset ja virtsatiet			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, verioksenus, 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 pääasiassa 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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-bentsoyylifenyyli) 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, PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ sekä myös prostasykliiniä PGI₂ ja tromboksaaneja (TxA₂ ja TxB₂). 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 munuaiskipukivun ohtauksissa.

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-/infusioneste, liuoksen kanssa. Kun leikkauksen jälkeistä kipua koskevilla tutkimuksilla

potilaan säätelössä kivunlievityksessä morfiinia saaville potilaille annettiin myös deksketoprofeenia, potilaat tarvitsivat huomattavasti (30–45 %) vähemmän morfiinia kuin plaseboryhmän potilaat.

5.2 Farmakokineetiikka

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_{max}- 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 erosiiviset 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 elonjäämiseen 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 Kesto aika

2 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 pakkauskoost

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-/infusioneste, 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-/infusioneste, liuos -valmistetta on säilytetty muovipusseissa tai annosteluvälineissä, jotka on valmistettu etyylivinyylisetaatista (EVA), selluloosapropionaatista (CP), pientiheyspolyeteenistä (LDPE) tai polyvinyylikloridista (PVC).

Dexketoprofen Krka injektio-/infusioneste, 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: 1.2.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2019