

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AUXILEN 25 mg/ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 mililitru de soluție injectabilă conține: dexketoprofen 25 mg (sub formă de dexketoprofen trometamol).

Fiecare fiolă (2 ml) soluție injectabilă sau concentrat pentru soluție perfuzabilă conține dexketoprofen 50 mg sub formă de dexketoprofen trometamol.

Excipienți cu efect cunoscut: 200 mg etanol (96%) și 8,0 mg clorură de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție transparentă, incoloră, lipsită de incluziuni mecanice.

pH: 7,0-8,0.

Osmolaritate: 270-328 mOsmol/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor acute de intensitate moderată până la severă, de exemplu dureri postoperatorii, în colica renală sau în lombalgii, în cazul în care administrarea orală nu este indicată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 50 mg dexketoprofen la fiecare 8 - 12 ore. În caz de necesitate, administrarea se poate repeta la un interval de 6 ore. Doza zilnică nu trebuie să depășească 150 mg.

Auxilen este destinat administrării pe termen scurt, iar tratamentul trebuie să se limiteze la perioada simptomatică acută (nu va depăși două zile).

Imediat ce este posibil, pacienții vor fi transferați la un tratament analgezic administrat pe cale orală.

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

În cazul durerilor postoperatorii de intensitate medie până la severă, Auxilen poate fi administrat în asociere cu analgezice opioide, dacă este indicat, în aceleași doze recomandate la adulți (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Nu a fost studiată utilizarea Auxilen la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea pentru această grupă de pacienți nu au fost stabilite și de aceea medicamentul nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei în cazul vârstnicilor. Totuși, din cauza scăderii fiziologice a funcției renale la pacienții vârstnici se recomandă o doză mai mică în caz de insuficiență renală ușoară: doza nictimerală de 50 mg (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni hepatice

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară spre medie (scor Child-Pugh 5 - 9), doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg dexketoprofen, cu monitorizarea atentă a funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Auxilen nu trebuie administrat în cazul pacienților cu afecțiuni hepatice grave (scor Child-Pugh 10–15) (vezi pct. 4.3).

Afecțiuni renale

Doza zilnică totală trebuie scăzută la 50 mg dexketoprofen în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60 - 89 ml/min) (vezi pct. 4.4). Dexketoprofenul nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei \leq 59 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Auxilen poate fi administrat intramuscular sau intravenos.

- Administrare intramusculară: conținutul unei fiole (2 ml) de Auxilen se administrează prin injecție lentă profund intramuscular.

- Administrare intravenoasă:

1. Perfuzie intravenoasă: soluția diluată, preparată în modul descris la pct. 6.6, se administrează ca perfuzie intravenoasă lentă, cu durata cuprinsă între 10 - 30 min. Soluția trebuie protejată permanent de lumină.

2. Bolus intravenos: la nevoie, conținutul unei fiole (2 ml) de Auxilen trebuie administrat ca bolus intravenos lent în interval de minimum 15 secunde.

Instrucțiuni de administrare a medicamentului

În cazul în care Auxilen este administrat intramuscular sau în bolus intravenos, soluția se injectează imediat după extragerea din fiola brună (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrarea sub formă de perfuzie intravenoasă, soluția se diluează aseptice și se protejează de lumină (vezi și pct. 6.3 și 6.6). Pentru instrucțiuni de diluare a soluției de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Auxilen nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1;
- pacienți la care substanțele cu acțiune similară (de exemplu acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidice (AINS)) declanșează crize astmatice, spasm bronșic, rinită acută sau provoacă polipoză nazală, urticarie sau edem angioneurotic;
- fotoalergii cunoscute sau reacții fototoxice apărute ca urmare a tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu antecedente de ulcer hemoragic gastro-intestinal sau perforat, determinat de un tratament anterior cu AINS;
- pacienți cu ulcer peptic activ/hemoragie gastro-intestinală activă sau cu orice antecedente de sângerare gastro-intestinală, ulceratie sau perforatie;
- pacienți cu dispepsie cronică;
- pacienți cu alte hemoragii active sau tulburări de hemostază;
- pacienți care suferă de boala Crohn sau colită ulcerativă;

- pacienți cu insuficiență cardiacă severă;
- pacienți cu afecțiuni renale moderate sau severe (clearance-ul creatininei ≤ 59 ml/min);
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 - 15);
- pacienți cu diateză hemoragică și alte tulburări de coagulare;
- pacienți cu deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau ingerare insuficientă de lichide);
- în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și în perioada de alăptare (vezi pct. 4.6).

Auxilen este contraindicat pentru administrare neuraxială (intratecală sau epidurală) din cauza conținutului său de etanol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se va administra cu prudență în cazul pacienților cu antecedente alergice.

Utilizarea de Auxilen concomitent cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranța gastro-intestinală

În cazul administrării tuturor AINS, în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastro-intestinale grave, s-au raportat apariția de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală, care pot fi letale. În cazul apariției hemoragiei sau ulcerației gastro-intestinale la pacienții care primesc Auxilen, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare cu creșterea dozei de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici.

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2). Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Ca în cazul tuturor AINS, trebuie căutat orice antecedent de esofagită, gastrită și/sau boală ulceroasă pentru a garanta vindecarea totală înainte de începerea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. Pacienții cu simptome gastro-intestinale sau istoric de boală gastro-intestinală trebuie monitorizați pentru

tulburări digestive, în special hemoragii gastro-intestinale.

Pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic, sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5), trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente protectoare (de ex. misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni).

Pacienții cu istoric de fenomene toxice gastro-intestinale, în special vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (mai ales hemoragie gastro-intestinală), îndeosebi în stadiile inițiale ale tratamentului.

Este recomandată precauție la pacienții care primesc medicații concomitente care pot determina creșterea riscului de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii cu administrare pe cale orală, anticoagulatele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină sau medicamentele antiplachetare precum aspirina (vezi pct. 4.5).

Siguranța renală

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, retenție de lichide și edeme. Este, de asemenea, necesară precauție la pacienții care primesc tratament diuretic sau cei care ar putea dezvolta hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului pentru a preveni deshidratarea și toxicitatea renală, eventual asociată acesteia.

Ca în cazul tuturor AINS, acest medicament poate determina creșterea nivelului azotului din uree și a creatininei plasmatice. Ca și în cazul altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, Auxilen poate fi asociat cu reacții adverse la nivelul aparatului renal, care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției renale alterate (vezi pct. 4.2).

Siguranța hepatică

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Ca și în cazul altor AINS, acest medicament poate provoca creșteri mici, tranzitorii, ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale ALT și AST. În cazul unei creșteri semnificative ai acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției hepatice alterate (vezi pct. 4.2).

Siguranță cardiovasculară și cerebrovasculară

Monitorizarea și recomandări adecvate sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și / sau insuficiență cardiacă moderată sau insuficiență cardiacă congestivă moderată, deoarece la acești pacienți au fost raportate insuficiență cardiacă și edeme la tratamentul în asociere cu AINS. O atenție specială trebuie să fie exercitată la pacienții cu antecedente de boli cardiace, în special cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă cu risc crescut de declanșare a insuficienței cardiace.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru dexketoprofen trometamol.

Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică instalată, boală arterială periferică și / sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol doar după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată al pacienților cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol și doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost urmărită în studiile clinice controlate, în care nu s-au observat modificări ai parametrilor de coagulare. Cu toate acestea trebuie monitorizată cu grijă utilizarea de dexketoprofen trometamol la pacienții cărora li se administrează alte tratamente care interferează cu hemostaza, cum ar fi warfarina sau alte anticoagulante cumarinice sau heparina (vezi pct. 4.5).

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să sufere ca urmare a funcției cardiace alterate (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave (unele chiar letale) cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de AINS. Pacienții sunt cel mai expuși acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărând în majoritatea cazurilor în primele luni de tratament. Auxilen trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Alte informații

Prudență deosebită este necesară la pacienții cu:

- tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie intermitentă acută),
- deshidratare,
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

În cazul în care medicul consideră că tratamentul cu dexketoprofen este necesar pe termen lung, funcția hepatică și renală și numărul de celule sanguine ar trebui să fie verificate în mod regulat.

Reacții severe de hipersensibilitate acută (de exemplu șoc anafilactic) au fost observate foarte rar. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de reacții severe de hipersensibilitate ca urmare a utilizării Auxilen. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie să fie inițiate de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pacienții cu astm bronșic combinat cu rinită cronică, sinuzită cronică și / sau polipoză nazală au un risc crescut de alergii la acid acetilsalicilic și / sau AINS decât restul populației. Administrarea acestui medicament poate provoca atacuri de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții alergici la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct 4.3).

În mod excepțional, vaccinul contra virusului varicelei poate fi cauza complicațiilor grave infecțioase cutanate și a țesuturilor moi. Până în prezent, rolul AINS în agravarea acestor infecții nu a fost exclusă. Astfel, este recomandabil să se evite utilizarea Auxilen în caz de administrare a vaccinului contra virusului varicelei.

Auxilen trebuie administrat cu precauție la pacienții care suferă de tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

Ca și alte AINS, dexketoprofenul poate masca simptomele bolilor infecțioase. În cazuri izolate s-a descris o agravare a infecțiilor de țesuturi moi având legătură temporală cu utilizarea de AINS. De aceea, pacientului i se recomandă să consulte imediat un medic dacă în timpul tratamentului apar sau se agravează semnele unei infecții bacteriene.

Ca și în cazul altor AINS, utilizarea dexketoprofen trometamol poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu dexketoprofen trometamol. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofenul trometamol nu trebuie administrat decât dacă este strict necesar.

Fiecare fiolă de Auxilen conține 200 mg de etanol, echivalent cu 5 ml de bere sau 2,08 ml de vin per doză.

Nociv pentru cei care suferă de alcoolism.

A se lua în considerație în cazul femeilor gravide și care alăptează, la copii și la categoriile de pacienți cu risc crescut cum ar fi cei cu boli hepatice sau epilepsie.

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

Copii și adolescenți

Siguranța utilizării preparatului la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni se aplică antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) în general:

Asocieri nerecomandate:

- Alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv doze mari de salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea asociată a câtorva antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de ulcer gastrointestinal și de hemoragie, prin efect sinergic.
- Anticoagulante: AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4), din cauza legării crescute de proteinele plasmatică a dexketoprofenului și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastrointestinale. Dacă nu se poate evita combinația, este necesară o monitorizare atentă a stării clinice și a analizelor de laborator.
- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastrointestinale). Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă a stării clinice și a analizelor de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulcerare sau hemoragie gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu (descriș cu diverse AINS): antiinflamatoarele nesteroidiene cresc nivelul de litiu în sânge, care poate atinge valori toxice (scade eliminarea renală a litiului). Din acest motiv, se impune monitorizarea acestui parametru la inițierea, în timpul modulării și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea de către AINS, în general a eliminării sale renale.
- Hidantoine și sulfonamide: efectele toxice al acestor substanțe pot fi crescute.

Asocieri care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ACE, antibacteriene aminoglicozidice și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu insuficiență renală acută (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu insuficiență renală acută), administrarea concomitentă de agenți inhibitori de ciclooxigenaze și inhibitori ACE, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau antibacteriene aminoglicozidice poate avea drept efect deteriorarea ulterioară a funcției renale, de obicei, reversibilă. În cazul administrării în asociere a dexketoprofen cu un diuretic, este esențial ca pacientului să i se asigure o hidratare corespunzătoare, iar funcția renală să fie monitorizată la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4: „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).
- Metotrexat, la doze mai mici de 15 mg/săptămână: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului său renal de către AINS, în general. Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în primele săptămâni ale asocierii. Este necesară intensificarea monitorizării în cazul alterării fie și ușoare a funcției renale, precum și la vârstnici.
- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică atentă și frecventă a timpului de sângerare.
- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiune asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.
- Derivați de sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al derivaților sulfonilureei prin deplasarea acestora de pe locurile de legare de proteinele plasmatică.

Asocieri care necesită supraveghere:

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS le poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei de prostaglandine.

- Ciclosporină și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrototoxic, prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei asociate, trebuie monitorizată funcția renală.
- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.
- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): creșterea riscului de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofenului poate fi crescută. Această interacțiune se poate datora inhibării secreției tubulare renale și glucuronoconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: antiinflamatoarele nesteroidiene pot crește concentrația plasmatică a glicozidelor.
- Mifepristonă: din cauza unui risc teoretic ca inhibitorii prostaglandinsintetazei să afecteze eficacitatea mifepristonei, AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă.
- Antibiotice chinolone: testele pe animale arată că dozele mari de quinolonă asociate cu AINS pot crește riscul apariției convulsiilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice avertizează asupra riscului crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în primele luni de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit că duce la creșterea pierderii sarcinii pre- și postimplantare și a mortalității embriofetale. În plus, s-a raportat creșterea incidenței în cazul diverselor malformații inclusiv cardiovasculare la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul organogenezei. Cu toate acestea, studiile la animale cu dexketoprofen trometamol nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, dexketoprofenul trometamol nu trebuie administrat decât dacă este strict necesar. Dacă se utilizează dexketoprofen trometamol de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
 - disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligohidramnios;
- pot expune mama și nou-născutul, la finalul sarcinii, la:
- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care apare chiar și la cele mai mici doze;
 - inhibarea contracțiilor uterine, ducând la travaliu întârziat sau prelungit.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor AINS, utilizarea dexketoprofen trometamol poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în

concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu dexketoprofen trometamol.

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

Auxilen are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza posibilității apariției stării de amețală sau de somnolență.

4.8 Reacții adverse

Evenimentele adverse raportate ca cel puțin posibil legate de dexketoprofen trometamol în studiile clinice, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate după frecvență:

Aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	Rare (≥1/10000 până la <1/100)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie		Neutropenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Edem laringian	Reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperglicemie, hipoglicemie, hipertrigliceridemie, anorexie	
Tulburări psihice		Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, somnolență		
Tulburări oculare		Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus	
Tulburări cardiace			Extrasistole, tahicardie	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, înroșirea feței	Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Bradipnee	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastrointestinale	Greață, vărsături	Durere abdominală, dispepsie, diaree, constipație,	Ulcer peptic, hemoragie de cauză ulceroasă sau perforație de cauză	Pancreatită

		hematemeză, uscăciunea cavității bucale	ulceroasă (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită, icter	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită, prurit, erupție, hipersudorație	Urticarie, acnee	Sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), angioedem, edem facial, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Rigiditate musculară, rigiditate articulară, crampe musculare, durere lombară	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală acută, poliurie, durere renală, cetonurie, proteinurie	Nefrită sau sindrom nefrotic
Tulburări ale aparaturii genitale și sânului			Tulburări menstruale, tulburări prostatice	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării, reacție la locul injectării incluzând inflamație, echimoze sau hemoragie	Creșterea temperaturii, oboseală, durere, senzație de frig	Frisoane, edem periferic	
Investigații diagnostice			Teste funcționale hepatice anormale	

Tulburări gastrointestinale: Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Poate să apară ulcerul peptic, perforație sau hemoragii gastrointestinale, uneori letale, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, exacerbarea colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita.

Au fost raportate în asocierie cu tratamentul AINS edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Ca și în cazul altor AINS, pot apărea următoarele reacții adverse: meningită aseptică, care poate apărea predominant la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau boli mixte de țesut conjunctiv; și reacții hematologice (purpură, anemie hemolitică și aplastică, rareori agranulocitoză și hipoplazie medulară).

Reacții buloase inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rar).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (mai ales în doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) poate fi asociată cu o creștere mică a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite de a continua monitorizarea raportului dintre beneficiul și riscul medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze oricare reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe web-site-ul AMDM: <http://www.amed.md/sau> e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9 Supradozaj

Simptomatologia în cazul supradozării nu este cunoscută. Medicamente similare au determinat tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) și neurologice (somnolență, vertij, dezorientare, cefalee).

În caz de administrare sau ingestie accidentală sau excesivă, trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic, în conformitate cu starea clinică a pacientului.

Dexketoprofen trometamol poate fi eliminat prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic. Cod ATC: M01A E17

Dexketoprofen trometamol este sarea de trometamină a acidului S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionic, un medicament analgezic, antipiretic și antiinflamator, din clasa medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (M01AE).

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxigenazei.

Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF₂α și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxanii (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatorii ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se adaugă acțiunii directe.

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate pe mai multe modele de durere au demonstrat activitate analgezică eficientă a dexketoprofen trometamol.

Eficacitatea analgezică a dexketoprofen trometamol administrat intramuscular și intravenos în management-ul durerii moderate spre severă a fost investigată pe mai multe modele de durere chirurgicală (chirurgie ortopedică și ginecologică/abdominală) precum și de durere musculo-scheletică (model cu durere lombară acută) și de colică renală.

În studiile efectuate, debutul efectului analgezic a fost rapid, efectul analgezic maxim înregistrându-se în primele 45 de minute. Durata efectului analgezic după administrarea a 50 mg de dexketoprofen este, de obicei, de 8 ore.

Studiile clinice cu management-ul durerii postoperatorii au demonstrat faptul că Auxilen utilizat în combinație cu opioizii a redus semnificativ consumul de opioide. În studiile cu durere postoperatorie în care pacienții au primit morfină cu ajutorul unui dispozitiv de analgezie controlat de pacient, pacienții tratați cu dexketoprofen au necesitat semnificativ mai puțină morfină (cu 30-45% mai puțin) decât pacienții din lotul placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la oameni, concentrațiile maxime sunt atinse la 20 de minute (interval: 10-45 de minute). Pentru doze unice între 25 și 50 mg, s-a demonstrat că aria de sub curbă este proporțională cu doza atât în cazul administrării intramusculare cât și a celei intravenoase.

Distribuție

Ca și în cazul altor medicamente cu legare crescută de proteinele plasmatică (99%), volumul de distribuție a avut o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire al distribuției a fost de aproximativ 0,35 ore, iar timpul de înjumătățire pentru eliminare a variat între 1 și 2,7 ore.

În studiile farmacocinetice cu doze multiple, s-a observat faptul că C_{max} și ASC după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă nu au fost diferite de cele obținute după o doză unică, indicând faptul că nu se înregistrează acumularea medicamentului.

Metabolizare și eliminare

După administrarea de dexketoprofen trometamol se găsește doar enantiomerul S-(+) în urină, demonstrând faptul că la oameni nu apare fenomenul de conversie în enantiomerul R-(-).

Calea principală de eliminare pentru dexketoprofen este reprezentată de glucuronoconjugare urmată de excreție renală.

Vârstnici

La subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste), expunerea a fost semnificativ mai mare decât la voluntarii sănătoși tineri după doze orale unice și repetate (de până la 55%), în timp ce nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește concentrațiile de vârf și durata de timp pentru atingerea concentrației de vârf. Timpul mediu de înjumătățire a fost prelungit după doze unice și repetate (cu până la 48%), iar clearance-ul total aparent a fost scăzut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate a dozelor repetate, genotoxicitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și de imunofarmacologie nu au evidențiat vreun pericol anume pentru om, în afara celor menționate deja la alte puncte ale RCP. Studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șoareci și maimuțe au evidențiat lipsa efectelor

nefavorabile la utilizarea unei doze de 3 mg/kg/zi. Principalul efect advers observat la doze mari a fost reprezentat de eroziunile și ulcerările gastrointestinale, în mod proporțional cu doza. Așa cum este recunoscut pentru toată clasa farmacologică a AINS, dexketoprofen trometamol poate provoca modificări ale supraviețuirii embrio-fetale pe modelele animale, atât indirect, prin intermediul toxicității gastrointestinale asupra mamelor gravide, cât și direct asupra dezvoltării fătului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Etanol (96 %)

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Auxilen nu trebuie amestecat într-un volum mic (de exemplu într-o seringă) cu soluții de dopamină, prometazină, pentazocină, petidină sau hidroxizină, deoarece acest lucru va duce la precipitarea soluției.

Soluțiile diluate pentru perfuzie, obținute conform pct. 6.6 nu trebuie amestecate cu prometazină sau pentazocină.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată în timpul păstrării la loc ferit de lumină timp de 18 ore la 25 °C și 2-8 °C cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, soluție de glucoză 5% sau soluție de Ringer lactat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții de asepsie controlată și validată. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de păstrare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiolele în ambalajul original, ferit de lumină. A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 2 ml soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă în fiolă din sticlă brună. Câte 5 fiole în ambalaj din PVC. Câte un ambalaj din PVC în cutie din carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

S-a demonstrat că Auxilen este compatibil când este amestecat într-un volum mic (de exemplu într-o seringă) cu soluții injectabile de heparină, lidocaină, morfină și teofilină.

Pentru administrarea ca perfuzie intravenoasă conținutul unei fiole (2 ml) de Auxilen trebuie diluat într-un volum de 30-100 ml de ser fiziologic, soluție de glucoză sau soluție Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și ferită de lumină (vezi și pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

S-a demonstrat că Auxilen diluat într-un volum de 100 ml de ser fiziologic sau soluție de glucoză este compatibil cu următoarele medicamente: dopamină, heparină, hidroxizină, lidocaină, morfină, petidină și teofilină.

Nu s-a înregistrat adsorbția substanței active în cazul în care soluțiile diluate de Auxilen au fost păstrate în pungi de plastic sau în dispozitive de administrare fabricate din etilvinilacetat (EVA), celuloză propionat (CP), polietilenă cu densitate mică (PEDS) și policlorură de vinil (PVC).

Soluția de Auxilen este de unică folosință și orice soluție neutilizată trebuie îndepărtată. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru a se asigura că este limpede și incoloră: nu trebuie utilizată în cazul observării de particule.

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

7. DETINATORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

SA "Kalceks".

Str. Krustpils, 53, Riga, LV-1057, Letonia

Telefon: +371 670832320

E. mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

24854

9. DATA AUTORIZĂRII

13.09.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>