

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sertofen 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă a conține dexketoprofen 50mg/2 ml (sub formă de dexketoprofen trometamol),

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerii acute de intensitate moderată pînă la severă, în cazul în care administrarea orală nu este indicată, cum sunt durerea postoperatorie, colica renală și lombalgiile.

4.2. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 50 mg la fiecare 8 - 12 ore. La nevoie, administrarea se poate repeta la interval de 6 ore. Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 150 mg.

Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat în administrarea pe termen scurt iar tratamentul trebuie să se limiteze la perioada simptomatică acută (nu va depăși două zile). Pacienții trebuie trecuți la tratament analgezic oral cînd este posibil.

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

În cazul durerilor postoperatorii de intensitate medie pînă la severă, Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă poate fi utilizat în asociere cu analgezice opioide (dacă este indicat) în aceleași doze recomandate la adulți.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă nu au fost stabilite și de aceea medicamentul nu se va utiliza la copii și adolescenți.

Vîrstnici:

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

Insuficiență hepatică:

Doza zilnică totală trebuie redusă la 50 mg la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre medie (scor Child-Pugh 5 - 9) și funcția hepatică trebuie monitorizată atent (vezi pct. 4.4). Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă, nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10 -15) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală:

Doza zilnică totală trebuie redusă la 50 mg în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) (vezi pct. 4.4). Medicamentul Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance-ul creatininei <59 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare:

Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă poate fi administrat pe cale intramusculară sau intravenoasă:

- Administrare intramusculară: conținutul unei fiole (2 ml) de Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrată prin injecție lentă profund intramuscular.

- Administrare intravenoasă:

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

- Bolus intravenos: la nevoie, conținutul unei fiole (2 ml) de Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat ca bolus intravenos lent în interval de minimum 15 secunde.

Instrucțiuni de manipulare a medicamentului:

În cazul în care Sertofen este administrat intramuscular sau în bolus intravenos, soluția trebuie injectată imediat după extragerea sa din fiola colorată (vezi și pct. 6.2 și 6.6).

Pentru administrare ca perfuzie intravenoasă, soluția trebuie diluată aseptice și protejată de lumina naturală (vezi și pct. 6.3 și 6.6).

Instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare în secțiunea 6.6.

4.3. Contraindicații

Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
 - pacienți la care substanțe cu acțiune similară (de exemplu acid acetilsalicilic și alte AINS) declanșează crize de astm bronșic, bronhospasm, rinită acută sau provoacă polipi nazali, urticarie sau angioedem.
 - în prezența fotochimice cunoscute sau foto reacții alergice în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen
 - pacienți cu antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală, legată de tratament anterior cu AINS
 - pacienții cu ulcer peptic / sîngerare în formă activă sau sîngerări gastro-intestinale, ulceratii sau antecedente de proliferare.
 - pacienți cu dispepsie cronică.
 - pacienții cu hemoragie activă sau alte tulburări asociate cu hemoragie crescut.
 - pacienți care suferă de boala Crohn sau colită ulcerativă.
 - pacienți cu insuficiență cardiacă severă.
 - pacienți cu afecțiuni renale moderate spre 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.
 - pacienții cu deshidratare puternică (cauzate de voma, diaree sau aport insuficient de lichide)
 - în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină și al alăptării (vezi pct. 4.6).
- Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă este contraindicat pentru administrare neuraxială (intratecală sau epidurală) din cauza conținutului său în etanol.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Utilizarea de Sertofen concomitent cu 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 gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Tractul gastro-intestinal

S-a raportat apariția de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală, care pot fi fatale, în cazul tuturor AINS în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastro-intestinale grave. În cazul apariției hemoragiei sau ulcerației gastrointestinale la pacienții care primesc Sertofen, 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 vîrstnici.

Vîrstnici: Vîrstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastro-intestinală, care pot fi fatale (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, trebuie luat în considerare tratamentul combinat cu medicamente protectoare (de ex. misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de aspirină, sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului gastro-intestinal (vezi mai jos și pct. 4.5). ar trebui să fie tratați cu terapie combinată cu agenți de protecție (de exemplu, misoprostol și inhibitori ai pompei de protoni).

Pacienții cu istoric de fenomene toxice gastro-intestinale, în special vîrstnici, 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, anticoagulantele precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină sau medicamentele antiplachetare precum aspirina (vezi pct. 4.5).

Efecte renală

Este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, precum și la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă. La acești pacienți, utilizarea de AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, la retenție de lichide și edem. Este necesară, de asemenea, precauție la pacienții care utilizează tratament diuretic sau la cei la care se poate instala hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

În cursul terapiei se asigură aport suficient de lichide pentru a preveni deshidratarea și o posibilă creștere în nefrotoxicitate asociată.

Similar tuturor AINS, poate determina creșterea ureei și creatininei plasmatice. Similar altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, 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 manifeste insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Efecte hepatică

Utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică necesită prudență. Similar altor AINS, poate provoca creșteri tranzitorii mici ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale AST și ALT. În cazul unei creșteri semnificative a acestor parametri, tratamentul trebuie întrerupt.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să manifeste insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Sunt necesare recomandări și monitorizare adecvată la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară spre moderată, deoarece s-a raportat apariția retenției de lichide și edemului în asociere cu tratamentul cu AINS. Este necesară precauție specială la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiacă, mai ales la cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă, deoarece există un risc crescut de declanșare a insuficienței cardiace.

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

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen trometamol numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește

aparitia de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și pot prelungi timpul de sîngerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Utilizarea concomitentă de dexketoprofen trometamol și de doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică în perioada postoperatorie a fost evaluată în studii clinice controlate și nu s-a înregistrat un efect asupra parametrilor coagulării. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea de dexketoprofen trometamol la pacienții care fac un tratament care intervine în procesul de hemostază, cum sunt warfarina sau alte cumarinice sau heparinele (vezi pct. 4.5).

Pacienții vîrstnici au risc crescut de insuficiență cardiacă (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 rar în asociere cu administrarea de AINS. Pacienții sunt cel mai expuși acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărînd în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Sertofen trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Alte informații

Sunt necesare precauții speciale în cazul pacienților cu următoarele afecțiuni:

- O tulburare mostenita a metabolismului porfirinei (porfirie intermitentă de exemplu acută)
- deshidratare
- Imediat după intervenții chirurgicale majore

În cazul în care medicul va decide dacă tratamentul pe termen lung cu utilizarea de dexketoprofen ar trebui să efectueze analize regulate ale funcției renale și hepatice, și hemogramă completă.

În cazuri foarte rare reacții de reacție hipersensibilitate acută severă (de exemplu șoc anafilactic). Administrarea de Sertofen trebuie întreruptă în cazul primei apariții a erupției cutanate, leziunilor de mucoasă sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate. Lucrătorii medicali ar trebui să inițieze imediat procedurile medicale necesare, în funcție de simptomele observate.

La pacienții cu astm bronșic însoțit de rinită cronică sinuzită cronică și/sau polipoză nazală riscul de a dezvolta alergii la aspirină și/sau AINS este mai mare decît la restul pacienților. Utilizarea medicamentului Sertofen poate declanșa crize de astm și bronhospasm, mai ales la subiecții alergici la aspirina sau AINS (vezi. Secțiunea 4.3). În cazuri excepționale, varicela poate cauza complicații grave: pielii și ale țesuturilor moi. Pînă în prezent, nu putem exclude rolul AINS în agravarea acestor infecții. Astfel se recomandă evitarea utilizării medicamentului Sertofen în caz de varicela.

Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat cu precauție la pacienții care prezintă tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

Similar altor AINS, dexketoprofenul poate masca simptomele afecțiunilor infecțioase. În cazuri izolate s-a descris o agravare a infecțiilor de țesuturi moi avînd legătură temporală cu utilizarea de AINS. De aceea, pacientului i se recomandă să se adreseze imediat unui medic dacă în timpul tratamentului apar sau se agravează semnele unei infecții bacteriene.

Fiecare fiolă de Sertofen soluție injectabilă sau concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 200 mg etanol, ceea ce corespunde la 5 ml bere sau 2,08 ml vin pe doză.

Poate fi dăunător persoanelor cu etilism.

Trebuie avut în vedere conținutul de alcool în caz de administrare la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut cum sunt pacienții cu afecțiuni hepatice sau epilepsie.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic este „lipsit de sodiu”.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța utilizării la copii și adolescenți.

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 cîtorva antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de ulcer gastro-intestinal 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 de dexketoprofenului și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastroduodenale. Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a analizelor de laborator
- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale). Dacă nu se poate evita combinația, este necesară monitorizarea atentă clinică și a valorilor de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulcerăție sau hemoragie gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu (descrișă cu mai multe AINS): AINS cresc concentrația de litiu în sînge, care poate atinge valori toxice (eliminarea renală a litiului scăzută). Prin urmare, se impune monitorizarea acestui parametru în timpul inițierii, ajustării și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămîină sau mai mari: crește

toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea eliminării sale renale de către agenți antiinflamatori, în general.

- Hidantoine și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot fi crescute.

Asocieri care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ECA, antibacteriene aminoglicozidice și antagoniști ai receptorului de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu insuficiență renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vîrstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă de agenți inhibitori ai ciclooxigenazei și inhibitori ECA, antagoniști ai receptorului de angiotensină II sau antibacteriene aminoglicozidice poate avea drept efect deteriorarea ulterioară a funcției renale, care este, de obicei, reversibilă. În cazul administrării în asociere a dexketoprofenului 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, utilizat la doze mai mici de 15 mg/săptămîină: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului său renal de către medicamente antiinflamatorii, în general. Se recomandă monitorizarea săptămînală a hemoleucogramei în primele săptămîni ale asocierii. Intensificarea monitorizării în cazul alterării fie și ușoare a funcției renale, precum și la vîrstnici

- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică și verificarea mai frecventă a timpului de sîngerare.

- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiune asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămîină după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămîni după începerea tratamentului cu AINS.

- Sulfonilureice: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor prin deplasarea acestora de pe locurile de legare de proteinele plasmatic.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

- - 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: AINS pot crește concentrația de glicozide plasmatice.
- Mifepristonă: din cauza unui risc teoretic ca inhibitorii prostaglandin-sintetazei să afecteze eficiența mifepristonei, AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă.
- Antibiotice chinolonice: Testele la animale arată că dozele mari de quinolonă asociate cu AINS pot crește riscul apariției convulsiilor.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea,

Sertofen 50 mg/2ml soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă este contraindicat în timpul trimestrului trei de sarcină și în alăptare (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice arată creșterea riscului 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 oligo-hidroamnios;

mama și nou-născutul, la finalul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sîngerare, un efect antiagregant care apare chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, ducînd la travaliu întîrziat sau prelungit.

Fertilitatea

Utilizarea de dexketoprofen poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandată femeilor care încearcă să rămîină gravide. La femeile care au dificultăți în a rămîine gravide sau care efectuează investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de dexketoprofen.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul se excretă în laptele uman. Sertofen este contraindicat în perioada alăptării (vezi pct. 4.3).

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

Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza posibilității apariției stării de amețea 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 a Sertofen soluție injectabilă sau concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt prezentate mai jos, clasificate pe sisteme și organe și ordonate după frecvență:

| CLASIFICARE PE SISTEME ȘI ORGANE | Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10000$ - $< 1/100$) | 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 | Parestezii, sincopă | --- |
| Tulburări | --- | Vedere | --- | --- |

| | | | | |
|---|-------------------|---|--|--|
| oculare | | încețoșată | | |
| Tulburări acustice și vestibulare | --- | --- | Tinitus | --- |
| Tulburări cardiace | --- | --- | Extrasistole, tahicardie | |
| Tulburări vasculare | --- | Hipotensiune arterială, hiperemie facială | Hipertensiune arterială, tromboflebită superficială | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | --- | --- | Bradipnee | Bronhospasm, dispnee |
| Tulburări gastrointestinale | Greață, vărsături | Durere abdominală, dispepsie, diaree, constipație, hematemeză, xerostomie | Ulcer peptic, hemoragie de cauză ulceroasă sau ulcer peptic perforat (vezi pct. 4.4) | Pancreatită |
| Tulburări hepatobiliare | --- | --- | Hepatită, icter | Afectare hepatocelulară |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | --- | Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hipersudorație | Urticarie, acnee | Sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell), angioedem, edem facial, reacție de fotosensibilitate |
| Tulburări musculoschelietice și ale țesutului conjunctiv | --- | --- | Rigiditate musculară, rigiditate articulară, crampă musculară, durere lombară | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | --- | --- | Insuficiență renală acută, poliurie, durere renală, cetonurie, proteinurie | Nefrită sau sindrom nefrotic |
| Tulburări ale aparatului genital și sînului | --- | --- | 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 | Febră, fatigabilitate, durere, senzație de frig | Frisoane, edem periferic | --- |
| Investigații diagnostice | --- | --- | Investigații diagnostice | --- |

Gastrointestinal: Cele mai frecvent observate evenimente adverse sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforație sau hemoragie gastrointestinală, 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. Edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul AINS.

Similar 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).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: 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 (somniațență, 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

Grupa farmacoterapeutică: derivați de acid propionic.

Cod ATC: M01AE17.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxygenazei. Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxanii (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatori ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se poate adăuga acțiunii directe.

Efecte farmacodinamice

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

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea intramusculară de dexketoprofen trometamol la oameni, concentrațiile maxime se ating la 20 de minute (între 10 și 45 min). Pentru doze unice de 25 mg pînă la 50 mg aria de sub curbă s-a dovedit a fi proporțională cu doza, după administrarea atât intramusculară și intravenoasă.

Distribuția:

Similar altor substanțe active care se leagă în procent mare de proteinele plasmatică (99%), volumul de distribuție are o valoare medie sub 0,25 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică al distribuției a fost de aproximativ 0.35 h și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a variat între 1 - 2,7 ore.

În studii farmacocinetice cu doze multiple, s-a observat că C_{max} și ASC după ultima administrare intramusculară sau intravenoasă nu au fost diferite față de cele obținute după o singură doză, indicînd faptul că nu apare acumularea medicamentului.

Metabolizarea și eliminarea din organism

După administrarea de dexketoprofen trometamol, numai enantiomerul S-(+) este detectat în urină, demonstrînd că la oameni nu apare o conversie la enantiomerul R-(-)

Calea de eliminare principală pentru dexketoprofen este glucuronoconjugarea urmată de excreția renală.

Vîrstnici

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

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. Studiile privind toxicitatea cronică efectuate la șoareci și maimuțe au evidențiat un nivel de niciun efect advers observat (NOAEL) de 3 mg/kg/zi. Principalul efect advers observat la doze mari a fost reprezentat de ulcerațiile gastrointestinale, în mod proporțional cu doza.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților:

clorură de sodiu,
hidroxid de sodiu,
alcool etilic (96%),
apă pentru preparate injectabile.

6.2. Incompatibilități

Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat în 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 în modul descris la punctul 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

36 luni.

A nu se utiliza după data de expirare.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la loc ferit de lumină la temperaturi sub 25°C.

A nu se lăsa la îndemîna și vederea copiilor!

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă.

5 fiole de sticlă brună 2 ml în blistere.

1 sau 2 blistere cu prospect în cutie de carton.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

S-a demonstrat că Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil cînd 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 Sertofen soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat într-un volum de 30 – 100 ml de ser fiziologic, soluție de glucoză sau Ringer lactat. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și protejată de lumină (vezi, de asemenea, pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

S-a demonstrat că Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă au fost păstrate în pungi de plastic sau în dispozitive de administrare fabricate din etil vinil acetat (EVA), celuloză propionat (CP), polietilenă cu densitate scăzută (PEDS) și policlorură de vinil (PVC).

Sertofen soluție injectabilă/concentrat pentru soluție perfuzabilă 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. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

"DR SERTUS ÎLAÇ SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.", TURCIA

Evren Mah, Cami Yolu Cd. No.:50

34212 Gunesli, Bagcilar, Istanbul

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

22909

9. DATA AUTORIZĂRII

10.10.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

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