

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Delprefex, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg deksketoprofenu (w postaci deksketoprofenu z trometamolem).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe, cylindryczne tabletki z linią podziału i wytłoczeniem „DT2” po jednej stronie. Tabletki może być podzielona na równe dawki.

Przybliżone wymiary tabletki powlekanej to średnica  $9,3 \pm 0,3$  mm oraz grubość  $3,85 \pm 0,15$  mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe objawowe leczenie bólu o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jak na przykład bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle miesiączkowe czy ból zęba, u osób dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

W zależności od rodzaju oraz nasilenia bólu, zalecana dawka zazwyczaj wynosi 12,5 mg (pół tabletki) co 4-6 godzin lub 25 mg co 8 godzin. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 75 mg.

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres niezbędny do kontroli objawów (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Delprefex tabletki nie jest przeznaczony do długoterminowego podawania i leczenie należy ograniczyć jedynie do okresu występowania objawów.

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Delprefex tabletki nie został przebadany wśród dzieci i młodzieży. Oznacza to, że nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży, w związku z powyższym produkt nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży.

##### *Osoby w podeszłym wieku*

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od dolnej granicy dawki dobowej (całkowita dawka dobową wynosząca 50 mg). Dawkę można zwiększyć do dawki zalecanej dla ogółu populacji dopiero po stwierdzeniu dobrej ogólnej tolerancji produktu leczniczego.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie od zmniejszonych dawek (całkowitej dawki dobowej wynoszącej 50 mg) i powinni być ściśle monitorowani. Produkt leczniczy Delprefex jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadku pacjentów, u których występują łagodne zaburzenia czynności nerek, początkowa dawka powinna być zmniejszona do całkowitej dawki dobowej wynoszącej 50 mg (klirens kreatyniny 60-89 mL/minutę) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Delprefex jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 59$  mL/minutę) (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Tabletkę należy połknąć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedna szklanka wody).

Przyjmowanie wraz z jedzeniem opóźnia tempo absorpcji produktu leczniczego (patrz Właściwości farmakokinetyczne), dlatego też w przypadku ostrego bólu zaleca się podawanie produktu leczniczego przynajmniej 30 minut przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie w przeszłości reakcji nadwrażliwości takich jak astma, skurcz oskrzeli, ostry nieżyt nosa, polipy w nosie, pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy, związanych z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych z grupy NLPZ.
- Znane reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne podczas leczenia ketoprofenem lub fibratami.
- Występowanie w przeszłości krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacje przewodu pokarmowego, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Czynna choroba wrzodowa lub krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiegokolwiek krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia, perforacje przewodu pokarmowego występujące w przeszłości.
- Przewlekła dyspepsja.
- Występowanie innych czynnych krwawień lub zaburzeń przebiegających z krwawieniami.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ciężka niewydolność serca.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $\leq 59$  mL/minutę).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (skala Childa-Pugha od 10 do 15).
- Skaza krwotoczna lub inne zaburzenia krzepliwości krwi.
- Ciężkie odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub przyjęciem niewystarczającej ilości płynów).
- Trzeci trymestr ciąży i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze stanami alergicznymi w wywiadzie.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Delprefex w połączeniu z innymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy 2.

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres niezbędny do kontroli objawów (patrz punkt 4.2 oraz fragmenty o bezpieczeństwie stosowania dotyczące przewodu pokarmowego oraz układu krążenia poniżej).

### **Bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego**

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacje, które mogą zakończyć się zgonem, zgłaszano dla wszystkich produktów leczniczych z grupy NLPZ w dowolnym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez objawów lub ciężkich działań dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Delprefex, produkt należy odstawić. Wśród pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie w połączeniu z krwawieniem lub perforacją, oraz u osób w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia produktami leczniczymi z grupy NLPZ, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego oraz perforacji, które mogą prowadzić do zgonu, jest większa (patrz punkt 4.2). Ta grupa pacjentów powinna rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dostępnej dawki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, przed rozpoczęciem leczenia deksketoprofenem należy zebrać wywiad dotyczący zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka, aby upewnić się, że zostały całkowicie wyleczone. Pacjentów z objawami dotyczącymi żołądka i jelit lub zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie należy kontrolować pod względem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie pod względem krwawienia z przewodu pokarmowego.

W przypadku pacjentów z historią choroby przewodu pokarmowego (wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna) produkt leczniczy z grupy NLPZ należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności, gdyż ich stan może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).

W przypadku tych pacjentów oraz pacjentów wymagających równoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających prawdopodobieństwo ryzyka zaburzeń żołądka i jelit, należy rozważyć wdrożenie terapii łączonej z innymi produktami leczniczymi o ochronnym mechanizmie działania (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego) przede wszystkim w początkowej fazie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze mogące zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak: doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwagregacyjne, jak np. kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

### **Bezpieczeństwo stosowania dotyczące nerek**

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

W przypadku tych pacjentów stosowanie produktów leczniczych z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zatrzymania płynów i obrzęków. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub u pacjentów zagrożonych hipowolemią, gdyż w takich przypadkach istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań nefrotoksycznych.

Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów, aby zapobiec odwodnieniu i związanym z tym zwiększeniem nefrotoksyczności.

Tak jak wszystkie produkty lecznicze z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w osoczu. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### **Bezpieczeństwo stosowania dotyczące wątroby**

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Tak jak inne produkty lecznicze z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może powodować przemijające niewielkie zwiększenie niektórych wskaźników czynności wątroby, a także istotny wzrost wartości AspAT i AlAT. W przypadku wystąpienia istotnego zwiększenia wartości tych parametrów, należy przerwać leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### **Bezpieczeństwo stosowania dotyczące układu krążenia i układu naczyń mózgowych**

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie oraz i (lub) łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, w szczególności tych, u których wcześniej stwierdzono niewydolność serca, gdyż występuje u nich podwyższone ryzyko nasilenia się objawów niewydolności serca w związku z odnotowanymi przypadkami zatrzymania płynów i obrzęków związanych z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych produktów leczniczych z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi czas) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru). Nie ma wystarczających danych, które pozwoliłyby wykluczyć tego rodzaju ryzyko w przypadku deksketoprofenu.

W związku z powyższym, pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni deksketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną ostrożność należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Wszystkie nieselektywne produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania deksketoprofenu u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które wpływają na hemostazę, takie jak warfaryna i inne pochodne kumaryny lub heparyny (patrz punkt 4.5).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.2).

#### **Reakcje skórne**

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka, były zgłaszane niezwykle rzadko w związku ze stosowaniem produktów leczniczych z grupy NLPZ (patrz punkt 4.8). Pacjenci wydają się być najbardziej narażeni na tego typu reakcje w początkowym stadium leczenia, gdyż wystąpienie reakcji w większości przypadków następowało w pierwszym miesiącu leczenia. Należy odstawić

produkt leczniczy Delprefex w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian błon śluzowych lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

### **Maskowanie objawów istniejących zakażeń**

Deksketoprofen może maskować objawy zakażenia, co może skutkować opóźnieniem wdrożenia odpowiedniego leczenia i tym samym pogorszeniem skutków zakażenia. Zaobserwowano to w przypadku bakteryjnego, pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz bakteryjnych powikłań po ospie. Gdy deksketoprofen podawany jest jako produkt leczniczy zwalczający gorączkę lub jako produkt leczniczy przeciwbólowy w związku z zakażeniem, zaleca się monitorowanie infekcji. W warunkach pozaszpitalnych, w przypadku utrzymywania się lub pogorszenia się objawów, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem. W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich zakażeń skóry i tkanek miękkich. Dotychczas nie można wykluczyć roli NLPZ w zaostrzeniu tych zakażeń. Dlatego zaleca się unikanie stosowania deksketoprofenu w przypadku ospy wietrznej.

### **Inne informacje**

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów:

- z wrodzonym zaburzeniem metabolizmu porfiry (np. ostrą przerywaną porfirią),
- odwodnionych,
- bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych.

Jeżeli w opinii lekarza konieczne jest długotrwałe stosowanie deksketoprofenu, należy regularnie kontrolować wskaźniki czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologię krwi.

Ciężkie i ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Delprefex. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać wdrożone przez fachowy personel medyczny.

U pacjentów z astmą oraz przewlekłym nieżytem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, ryzyko wystąpienia uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ jest wyższe niż u reszty populacji. Podanie tego produktu leczniczego może spowodować wystąpienie napadów astmy lub skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy lub produkty lecznicze z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

Deksketoprofen powinien być podawany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z zaburzeniami układu krwiotwórczego, toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej.

Należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działania niepożądane produktów leczniczych z grupy NLPZ, zwłaszcza jeśli wpływają one na przewod pokarmowy lub ośrodkowy układ nerwowy.

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone.

### **Substancje pomocnicze o znanym działaniu**

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ogólne interakcje dotyczące niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ):

*Nie należy jednocześnie stosować:*

- Z innymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ (w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2) oraz wysokimi dawkami salicylanów ( $\geq 3$  g na dobę): jednoczesne podawanie kilku produktów leczniczych z grupy NLPZ może poprzez działanie synergistyczne zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Z lekami przeciwzakrzepowymi: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4), ze względu na wysoki stopień wiązania deksketoprofenu z białkami osocza i hamowanie czynności płytek oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Jeżeli nie można uniknąć zastosowania takiego połączenia produktów leczniczych, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Z heparynami: zwiększone ryzyko krwotoku (ze względu na hamowanie czynności płytek i uszkodzenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy). Jeżeli nie można uniknąć stosowania takiego połączenia, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Z kortykosteroidami: zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia (patrz punkt 4.4).
- Z litem (interakcje opisywane dla różnych produktów leczniczych z grupy NLPZ): produkty lecznicze z grupy NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi, które może osiągnąć wartości toksyczne (zmniejszone wydalanie litu przez nerki). Z tego powodu ten wskaźnik wymaga monitorowania na początku, podczas modyfikacji i przerywania leczenia deksketoprofenem.
- Z metotreksatem stosowanym w dużych dawkach wynoszących 15 mg na tydzień lub większych: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku ogólnego zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez leki przeciwzapalne.
- Z hydantoinami i sulfonamidami: może nastąpić zwiększenie toksycznego działania tych substancji.

*Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:*

- Leki moczopędne, ACE inhibitory, antybiotyki aminoglikozydowe i antagoniści receptora angiotensyny II: deksketoprofen może zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie leków hamujących cyklooksygenazę i ACE inhibitorów, antagonistów receptora angiotensyny II lub antybiotyków aminoglikozydowych może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, które zazwyczaj jest odwracalne. W przypadku jednoczesnego podawania deksketoprofenu i leku moczopędnego bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta i kontrola czynności nerek na początku leczenia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
- Metotreksat stosowany w małych dawkach, mniejszych niż 15 mg na tydzień: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku ogólnego zmniejszenia klirensu nerkowego przez leki przeciwzapalne. Konieczna jest cotygodniowa kontrola wskaźników morfologii krwi podczas pierwszych tygodni połączonej terapii. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zaburzeń czynności nerek, nawet jeśli są łagodne, jak również w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.
- Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Należy prowadzić dokładną obserwację kliniczną i częściej kontrolować czas krwawienia.
- Zydowudyna: ryzyko zwiększonego działania toksycznego względem czerwonych krwinek czerwonych poprzez działanie na retikulocyty, z ciężką niedokrwistością występującą tydzień po rozpoczęciu stosowania NLPZ. Należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i poziom retikulocytów w okresie od jednego do dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym z grupy NLPZ.
- Pochodne sulfonilomocznika: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika przez wypieranie ich z połączeń z białkami osocza.

*Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia:*

- Leki beta-adrenolityczne: podawanie produktów leczniczych z grupy NLPZ może zmniejszać działanie hipotensyjne w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn.
- Cyklosporyna i takrolimus: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie nefrotoksyczne poprzez wpływ na nerki zależny od prostaglandyn. Należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia skojarzonego.
- Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia.
- Leki przeciwplatekcyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs): zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Probenecyd: stężenie deksketoprofenu w osoczu może się zwiększyć; interakcja ta wynikać z mechanizmu hamującego w miejscu wydzielania kanalików nerkowych oraz sprzęgania z glukuronianami i wymaga dostosowania dawki deksketoprofenu.
- Glikozydy nasercowe: produkty lecznicze z grupy NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Mifepryston: ponieważ istnieje teoretycznie ryzyko, że inhibitory syntezy prostaglandyn mogą zmieniać skuteczność mifepristonu, nie należy stosować produktu leczniczego z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu.
- Antybiotyki chinolonowe: dane z badań na zwierzętach wskazują, że duże dawki chinolonów podawane w połączeniu z produktami leczniczymi z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.
- Tenofowir: równoległe stosowanie wraz z produktami leczniczymi z grupy NLPZ może zwiększyć poziom azotu mocznikowego i kreatyniny w osoczu, dlatego też należy monitorować funkcję nerek, aby kontrolować możliwy synergiczny wpływ na funkcję nerek.
- Deferazyroks: równoległe stosowanie wraz z produktami leczniczymi z grupy NLPZ może zwiększyć ryzyko toksyczności w obrębie przewodu pokarmowego. W przypadku, gdy deferazyroks jest podawany wraz z tymi substancjami, wymagana jest dokładna obserwacja kliniczna.
- Pemetreksed: równoległe stosowanie wraz z produktami leczniczymi z grupy NLPZ może zmniejszyć eliminację pemetreksedu, dlatego też należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu większych dawek produktów leczniczych z grupy NLPZ. W przypadku pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 mL/minutę) należy zaniechać równoległego podawania pemetreksedu wraz z dawkami produktów leczniczych z grupy NLPZ 2 doby przed oraz 2 doby po podaniu pemetreksedu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt leczniczy Delprefex jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

##### Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyny może mieć negatywny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka/płod. Dane pozyskane z badań epidemiologicznych budzą obawy związane ze zwiększonym ryzykiem poronienia lub wystąpienia wad serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyny na wczesnym etapie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego wzrosło z poziomu poniżej 1% do poziomu około 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Wykazano, że u zwierząt podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę i śmiertelność zarodka i płodu przed- i po-implantacji. Co więcej, u zwierząt, którym podano inhibitor syntezy prostaglandyny w okresie organogenezy, zaobserwowano także wzmożone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Niemniej jednak, badania deksketoprofenu przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie deksketoprofenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, które w większości ustąpiło po zaprzestaniu leczenia. Zatem deksketoprofen nie powinien być podawany w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba, że jest to wyraźnie niezbędne. Jeśli kobieta starająca się zajść w ciążę, lub kobieta w pierwszym albo drugim trymestrze ciąży przyjmuje deksketoprofen, należy stosować najniższe możliwe dawki i jak najbardziej skrócić czas leczenia. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Delprofex przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Delprofex.

W trakcie trzeciego trymestru ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyny mogą narazić płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek, które może doprowadzić do niewydolności nerek i małowodzia (patrz powyżej);

matkę oraz noworodka, pod koniec ciąży, na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, które może wystąpić nawet przy stosowaniu bardzo małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy, co prowadzi do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

W związku z tym stosowanie deksketoprofenu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy deksketoprofen przenika do mleka matki. Produkt leczniczy Delprofex jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy NLPZ, stosowanie produktu leczniczego Delprofex może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane w przypadku kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć odstawienie deksketoprofenu u kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Delprofex tabletki może powodować działania niepożądane takie jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub senność. W takich przypadkach czas reakcji oraz zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym i obsługiwanie maszyn mogą być ograniczone.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane odnotowane jako przynajmniej możliwie powiązane z użyciem deksketoprofenu w badaniach klinicznych, jak również reakcje niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały przedstawione w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz ułożone według częstości występowania:

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Często<br>( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                        | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$ )                                | Rzadko<br>( $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$ )                                | Bardzo rzadko<br>( $< 1/10\,000$ )   |
|--|---|---|---|--|
| Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego                 | ---   | ---   | ---   | Neutropenia, małopłytkowość  |
| Zaburzenia układu odpornościowego                              | ---   | ---   | Obrzęk krtani   | Reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | ---   | ---   | Jadłowstręt   | ---  |
| Zaburzenia psychiatryczne                                      | ---   | Bezsennaść, niepokój  | ---   | ---  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | ---   | Ból głowy, zawroty głowy, senność   | Parestezja, omdlenie  | ---  |
| Zaburzenia oka   | ---   | ---   | ---   | Nieostre widzenie  |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | ---   | Zawroty głowy   | ---   | Szumy uszne  |
| Zaburzenia serca   | ---   | Palpitacje  | ---   | Tachykardia  |
| Zaburzenia naczyniowe  | ---   | Rumieniec   | Nadciśnienie tętnicze   | Niedociśnienie tętnicze  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | ---   | ---   | Spowolnienie oddechu  | Skurcz oskrzeli, duszność  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności i (lub) wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność | Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej, gazy jelitowe | Choroba wrzodowa, krwawienie wrzodowe lub perforacja wrzodu (patrz punkt 4.4) | Zapalenie trzustki   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | ---   | ---   | Uszkodzenie komórek wątrobowych   | ---  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | ---   | Wysypka   | Pokrzywka, trądzik, wzmożona potliwość  | Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), obrzęk naczyniorucho wy, obrzęk twarzy, reakcja nadwrażliwości na światło, świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | ---   | ---   | Ból pleców  | ---  |

| Klasyfikacja układów i narządów                       | Często<br>( $\geq 1/100$ do<br>< 1/10) | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1\,000$ do<br>< 1/100)      | Rzadko<br>( $\geq 1/10\,000$ do<br>< 1/1\,000)                      | Bardzo rzadko<br>( $< 1/10\,000$ )    |
|---|--|---|---|---------------------------------------|
| <b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b>            | ---                                    | ---   | Ostra niewydolność nerek, wielomocz                                 | Zapalenie nerek lub zespół nerczycowy |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>         | ---                                    | ---   | Zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia w obrębie gruczołu krokowego | ---                                   |
| <b>Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania</b> | ---                                    | Zmęczenie, ból, osłabienie, sztywność, złe samopoczucie | Obrzęk obwodowy   | ---                                   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                          | ---                                    | ---   | Nieprawidłowy wynik testów wątrobowych                              | ---                                   |

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to działania natury żołądkowo-jelitowej. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami śmiertelne, w szczególności w przypadku osób starszych (patrz punkt 4.4). Po podaniu odnotowano nudności, wymioty, biegunkę, gazy jelitowe, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, wymioty fusowate, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nasilenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ obserwowano obrzęki, nadciśnienie krwi i niewydolność serca.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy NLPZ, mogą wystąpić następujące działania niepożądane: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej; reakcje hematologiczne (plamica, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, oraz rzadziej agranulocytoza i hipoplazja szpiku).

Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (bardzo rzadkie).

Dane pozyskane z danych epidemiologicznych i w wyniku przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że stosowanie niektórych produktów leczniczych z grupy NLPZ (szczególnie długotrwałe i w dużych dawkach) może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru) (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane objawy przedawkowania. Po przyjęciu podobnych produktów leczniczych występują objawy ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, jadłowstręt, ból brzucha) i zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy, dezorientacja, ból głowy).

W przypadku przypadkowego zażycia produktu leczniczego lub przedawkowania, niezwłocznie wdrożyć leczenie objawowe, dostosowane do stanu pacjenta. Należy podać aktywny węgiel w ciągu godziny od zażycia produktu, jeżeli dorosły lub dziecko przyjęli więcej niż 5 mg/kg mc. Deksketoprofen z trometamolem można usunąć na drodze dializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01AE17.

Deksketoprofen z trometamolem jest solą trometaminową kwasu S-(+)-2-(3- benzoilofenylo)propionowego oraz lekiem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, który należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (M01AE).

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest związany ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn przez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy. W szczególności leki z grupy NLPZ hamują przekształcanie kwasu arachidonowego w cykliczne endonadtlenki, PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub>, z których powstają prostaglandyny PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> i PGD<sub>2</sub>, a także prostacyklina PGI<sub>2</sub> i tromboksany (TxA<sub>2</sub> i TxB<sub>2</sub>). Ponadto, zahamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na inne mediatory zapalenia, takie jak kininy, powodując pośrednie działania, które mogą być dodatkowe w stosunku do działania bezpośredniego.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach wykazano, że deksketoprofen hamuje aktywność COX-1 i COX-2 u zwierząt i u ludzi.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne przeprowadzone na kilku modelach bólu wykazały skuteczne działanie przeciwbólowe deksketoprofenu. W niektórych badaniach początek działania przeciwbólowego uzyskiwano po 30 minutach od podania produktu leczniczego. Działanie przeciwbólowe utrzymuje się przez 4 do 6 godzin.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu ludziom deksketoprofenu z trometamolem maksymalne stężenie produktu leczniczego C<sub>max</sub> występuje po 30 minutach (zakres od 15 do 60 minut).

Podczas podawania wraz z pokarmem AUC nie ulega zmianie, jednakże C<sub>max</sub> deksketoprofenu zmniejsza się, a wchłanianie produktu leczniczego wydłuża się (wydłużenie t<sub>max</sub>).

#### Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 0,35 godzin, a okres półtrwania w fazie eliminacji 1,65 godziny. Tak jak w przypadku innych leków posiadających duży stopień wiązania z białkami osocza (99%), średnia objętość dystrybucji jest mniejsza niż 0,25 L/kg.

W badaniu farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano, że AUC po ostatnim podaniu nie różni się od uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki, co oznacza, że produkt leczniczy nie kumuluje się w organizmie.

#### Metabolizm

Po podaniu deksketoprofenu z trometamolem tylko enancjomer S-(+) został wykryty w moczu, co dowodzi, że w przypadku ludzi nie dochodzi do konwersji na enancjomer R-(-).

#### Eliminacja

Główną drogą eliminacji deksketoprofenu jest sprzęganie z glukuronidami, a następnie wydalanie przez nerki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności i immunofarmakologii, nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach i małpach wykazały poziom NOAEL (poziom, przy którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych) podczas podawania dawki dwukrotnie wyższej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi. Głównymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u małp po podaniu większych dawek była obecność krwi w stolcu, zmniejszony przyrost masy ciała, a w przypadku najwyższej dawki, nadżerkowe zmiany w żołądku i jelitach. Te skutki odnotowywano po podaniu dawek określających ekspozycję na lek w dawce 14-18 razy przekraczającej maksymalną zalecaną dawkę dla ludzi.

Brak badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego działania na zwierzęta.

Jak zostało to wykazane w przypadku całej grupy farmakologicznej leków z grupy NLPZ, deksketoprofen z trometamolem może wywołać zmiany w zakresie przeżywalności zarodka i (lub) płodu w modelach zwierzęcych, zarówno pośrednio, przez działanie toksyczne na żołądek i jelita ciężarnych matek, oraz bezpośrednio, wpływając na rozwój samego płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Glicerolu distearynian

#### Otoczka

Hypromeloza /HPMC 2910 (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Macrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są dostępne w blistrach z folii (PVC-PVDC/aluminium) zawierających 10, 20 i 30 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Olpha AS,  
Rupnicu iela 5,  
Olaine, Olaines novads, LV-2114,  
Łotwa  
E-mail: [Olpha.poland.pv@insuvia.com](mailto:Olpha.poland.pv@insuvia.com)

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**