

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stadium 25 mg granulaat in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet bevat 25 mg dexketoprofen, als dexketoprofen trometamol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in sachet.
Lichtgeel tot wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende symptomatische behandeling van acute pijn van lichte tot matige intensiteit, zoals spier- of botpijn, dysmenorroe, tandpijn.
Stadium is geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De laagste werkzame dosis moet gebruikt worden gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4.).

Volwassenen

Afhankelijk van de aard en de ernst van de pijn bedraagt de aanbevolen dosering in het algemeen 25 mg per 8 uur. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 75 mg.
Stadium is niet bestemd voor langdurig gebruik en de behandeling moet beperkt blijven tot de duur van de klachten.

Oudere personen

Voor oudere patiënten wordt het aanbevolen om de behandeling met een relatief lage dosering te beginnen (totale dagelijkse dosering van 50 mg). Pas nadat de goede algemene tolerantie is vastgesteld, mag de dosering verhoogd worden tot een dosering die aanbevolen wordt voor de algemene bevolking. Omwille van het mogelijke bijwerkingenprofiel (zie rubriek 4.4), moeten oudere personen bijzonder goed gecontroleerd worden.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis moeten de behandeling starten aan lagere dosissen (totale dagelijkse dosis van 50 mg) en moeten goed gecontroleerd worden. Stadium mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Stadium-granules-SPC-NL

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 60 – 89 ml/min) (zie rubriek 4.4) moet de aanvangsdosis tot maximaal 50 mg per dag worden beperkt. Stadium dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $\leq$ 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Stadium werd niet bestudeerd bij kinderen en adolescenten. Bijgevolg zijn de veiligheid en de werkzaamheid niet vastgesteld en mag het product niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

De volledige dosis granulaat moet rechtstreeks op de tong worden geplaatst en worden doorgeslikt zodra het in de mond is opgelost of door een glas water te drinken.

De gelijktijdige toediening met voedsel vertraagt de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt geabsorbeerd (zie rubriek 5.2), in geval van acute pijn wordt daarom aanbevolen om het geneesmiddel ten minste 30 minuten voor de maaltijden toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

Stadium mag niet gebruikt worden in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere NSAID's, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten bij wie stoffen met een gelijkaardige werking (bv. acetylsalicylzuur, of andere NSAID's) aanvallen van astma, bronchospasmen, acute rinitis uitlokken, of neuspoliepen, urticaria of angio-oedeem veroorzaken.
- Bekende foto-allergische of fototoxische reacties tijdens een behandeling met ketoprofen of fibraten.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie in verband met een vroegere behandeling met NSAID's.
- Patiënten met een actieve peptische ulcus/gastro-intestinale bloeding, of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding, een ulcus of een perforatie.
- Patiënten met chronische dyspepsie.
- Patiënten die andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen hebben.
- Patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.
- Patiënten met ernstig hartfalen.
- Patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring $\leq$ 59 ml/min).
- Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 10-15).
- Patiënten met hemorragische diathese en andere stollingsstoornissen.
- Patiënten met ernstige dehydratatie (als gevolg van braken, diarree of onvoldoende vochtinname)
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met voorzichtigheid toedienen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen. Het gelijktijdig gebruik van dexketoprofen met andere NSAID's waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 remmers, dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden herleid door de laagst werkzame dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, alsook gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, welke fataal kunnen zijn, werden gemeld bij het gebruik van alle NSAID's gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of het eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Wanneer er een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die Stadium krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij toenemende doseringen NSAID, het eerder optreden van ulceratie, in het bijzonder in geval van complicatie met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij oudere personen.

Ouderen hebben meer frequent bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloeding en perforatie, welke fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2). Deze patiënten dienen de behandeling te starten met de laagste beschikbare dosering.

Zoals bij alle NSAID's moet een voorgeschiedenis van oesofagitis, gastritis en/of peptisch ulcus nagekeken worden om zich te vergewissen van hun volledige genezing vooraleer de behandeling met dextetoprofen te starten. Patiënten met gastro-intestinale symptomen of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale aandoening moeten gevolgd worden voor digestieve stoornissen, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding.

NSAID's dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale ziekte (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) aangezien hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten moet een combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompinhibitoren) overwogen worden, alsmede ook bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met lage doseringen acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral oudere patiënten, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom te melden (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding), met name bij het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers en plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nierveiligheid

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten kan het gebruik van NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, vochtretentie en oedeem. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica krijgen of bij patiënten die hypovolemie kunnen ontwikkelen aangezien er een verhoogd risico op nefrotoxiciteit bestaat. Tijdens de behandeling moet een adequate vochtinname verzekerd worden om dehydratatie en de mogelijk geassocieerde toegenomen niertoxiciteit te voorkomen.

Zoals bij alle NSAID's kunnen de plasmaspiegels van ureum stikstof en creatinine stijgen. Zoals bij andere remmers van de prostaglandinesynthese kan dit middel geassocieerd zijn met bijwerkingen op het renale systeem, die kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, nefrotisch syndroom en acuut nierfalen.

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverveiligheid

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Zoals bij andere NSAID's kan dit geneesmiddel een lichte, voorbijgaande verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken, alsook significante stijgingen van SGOT en SGPT-waarden. In geval van een relevante stijging van deze parameters, moet de behandeling worden stopgezet.

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire veiligheid

Aangepaste monitoring en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten, in het bijzonder patiënten met vroegere episoden van hartfalen wegens een verhoogd risico op het uitlokken van hartfalen aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in verband met een behandeling met NSAID's.

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge dosissen en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico uit te sluiten voor dexketoprofen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen daarom alleen behandeld worden met dexketoprofen na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging moet gemaakt worden voordat een behandeling op langere termijn wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Er zijn gevallen gemeld van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met dexketoprofen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie geassocieerd met vernauwing van de kransslagaders, die mogelijk kunnen leiden tot een myocardinfarct.

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Bijgevolg wordt het gebruik van dexketoprofen niet aanbevolen bij patiënten die een andere behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, zoals warfarine of andere coumarines of heparines (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten hebben meer risico op een verminderde cardiovasculaire functie (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal waren, zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's. Patiënten lijken het hoogste risico op dergelijke reacties te hebben bij het begin van de behandeling, aangezien de reactie in de meeste gevallen begon binnen de eerste maand van de behandeling. Stadium moet stopgezet worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels, of elk ander teken van overgevoeligheid.

Varicella kan in uitzonderlijke gevallen verantwoordelijk zijn voor ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's in de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is bijgevolg raadzaam om het gebruik van Stadium te vermijden in geval van varicella.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Dexketoprofen kan symptomen van infectie maskeren, wat kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Andere informatie

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyriene metabolisme (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie)
- met dehydratatie
- onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep

Als de arts meent dat een langdurige behandeling met dexketoprofen noodzakelijk is, moeten de lever- en nierfunctie en het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd.

In zeer zeldzame gevallen werden ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) waargenomen. De behandeling moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van ernstige overgevoeligheidsreacties na de inname van Stadium. Afhankelijk van de symptomen, moet de juiste medische behandeling opgestart worden door gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Patiënten met astma gecombineerd met chronische rinitis, chronische sinusitis, en/of neuspoliepen hebben een hoger risico op allergie voor acetylsalicylzuur en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) dan de rest van de populatie. De toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasmen veroorzaken, vooral bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of NSAID's (zie rubriek 4.3).

Stadium moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan hematopoëtische stoornissen, systemische lupus erythematoses of een gemengde bindweefselziekte.

Consumptie van alcohol moet worden vermeden omdat het de bijwerkingen van NSAID's kan versterken, vooral als die het maagdstelsel of het centrale zenuwstelsel aantasten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Pediatrische patiënten

Het veilig gebruik bij kinderen en adolescenten werd niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties gelden voor niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in het algemeen:

Af te raden combinaties:

- Andere NSAID's (met inbegrip van cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren) en hoge dosissen salicylaten (≥ 3 g/dag): de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het risico op gastro-intestinale ulcera en bloeding verhogen, via een synergetisch effect.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4), omwille van de hoge plasma-eiwitbinding van dextetoprofen en de remming van de plaatjesfunctie en de beschadiging van het maagdarmslijmvlies. Als de combinatie niet kan vermeden worden, wordt nauwlettende klinische observatie en monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Heparines: verhoogd risico op bloedingen (als gevolg van de remming van de plaatjesfunctie en de beschadiging van het maagdarmslijmvlies). Als de combinatie niet kan vermeden worden, wordt nauwlettende klinische observatie en monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Corticosteroïden: er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium (beschreven met verschillende NSAID's): NSAID's verhogen de bloedspiegels van lithium, die toxische waarden kunnen bereiken (verminderde renale uitscheiding van lithium). Deze parameter dient bijgevolg opgevolgd te worden tijdens het instellen, het aanpassen en het stopzetten van de behandeling met dextetoprofen.
- Methotrexaat, gebruikt in hoge dosissen van 15 mg/week of meer: verhoogde hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van de renale klaring door NSAID's in het algemeen.
- Hydantoïnen en sulfonamiden: de toxische effecten van deze stoffen kunnen toegenomen zijn.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

- Diuretica, ACE-remmers, antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine-II-receptorantagonisten: Dextetoprofen kan het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende middelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie), kan de gelijktijdige toediening van middelen die cyclo-

oxygenase remmen en ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden de nierfunctie verder verslechteren; dit is gewoonlijk reversibel. Indien dexketoprofen en een diureticum samen worden voorgeschreven, is voldoende vochttoevoer van essentieel belang, en moet bij aanvang van de behandeling de nierfunctie nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

- Methotrexaat, gebruikt in lage dosissen, minder dan 15 mg/week: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van zijn renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen. Tijdens de eerste weken van de combinatie moet het bloedbeeld wekelijks gecontroleerd worden. Verscherpte controle in geval van een zelfs licht verminderde nierfunctie, alsook bij oudere personen.
- Pentoxifylline: verhoogde kans op bloedingen. Verscherp de klinische controle en controleer de bloedingstijd vaker.
- Zidovudine: risico op verhoogde toxiciteit voor de rode cellijn via een effect op de reticulocyten, met ernstige anemie die optreedt één week nadat het NSAID is gestart. Controleer het totale aantal bloedcellen en het aantal reticulocyten één tot twee weken na aanvang van de behandeling met het NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID's kunnen het hypoglycemisch effect van sulfonylurea versterken door verdringing uit de bindingsplaatsen op de plasma-eiwitten.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

- Bètablokkers: de behandeling met een NSAID kan hun bloeddrukverlagende werking afzwakken via de remming van de prostaglandinesynthese.
- Ciclosporine en tacrolimus: de nefrotoxiciteit kan versterkt worden door NSAID's via een door prostaglandine in de nier teweeggebracht effect. Tijdens de combinatietherapie moet de nierfunctie geëvalueerd worden.
- Trombolytica: verhoogde kans op bloedingen.
- Plaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs): verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).
- Probenecid: de plasmaconcentraties van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn; deze interactie kan te wijten zijn aan een remmend mechanisme op de plaats van tubulaire niersecretie en glucuronoconjugatie en vereist een aanpassing van de dosis van dexketoprofen.
- Hartglycosiden: NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van het hartglycoside verhogen.
- Mifepriston: Er bestaat een theoretisch risico dat prostaglandinesynthetaseremmers de werkzaamheid van mifepriston kunnen wijzigen. Beperkte gegevens suggereren dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de toediening van het prostaglandine geen negatieve invloed heeft op de effecten van mifepriston of het prostaglandine op de cervicale rijping of de uteruscontractiliteit en de klinische werkzaamheid van de medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.
- Chinolon-antibiotica: Diergegevens tonen aan dat hoge dosissen chinolonen in combinatie met NSAID's het risico op de ontwikkeling van convulsies kunnen verhogen.
- Tenofovir: gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het ureum- en creatininegehalte in plasma verhogen, de nierfunctie dient te worden gecontroleerd om een mogelijke synergetische invloed op de nierfunctie te controleren.
- Deferasirox: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen. Nauwkeurige klinische controle is vereist wanneer deferasirox gecombineerd wordt met deze stoffen.
- Pemetrexed: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan de eliminatie van pemetrexed doen afnemen, voorzichtigheid is dus nodig bij het toedienen van hogere doses NSAID's. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min), dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's doses te worden vermeden gedurende 2 dagen voor en 2 dagen na toediening van pemetrexed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van dexketoprofen is gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

De remming van de prostaglandine synthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op de mogelijkheid van een verhoogd risico op miskraam en cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Bovendien werd er een verhoogde incidentie van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire malformaties, gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen tijdens de organogenetische periode. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van dexketoprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Bovendien zijn er meldingen van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na het stopzetten van de behandeling. Daarom mag dexketoprofen niet gebruikt worden tijdens het eerste en tweede zwangerschapstrimester tenzij absoluut noodzakelijk. Als dexketoprofen wordt gebruikt door een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en de behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn. Prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan dexketoprofen gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van dexketoprofen moet worden gestaakt als een oligohydramnion of een vernauwing van de ductus arteriosus wordt waargenomen.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - nierfalen (zie boven);
- de moeder en de neonat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
 - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend effect dat kan optreden zelfs in zeer lage dosissen;
 - remming van de uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dexketoprofen wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het gebruik is gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Zoals met andere NSAID's, kan het gebruik van dexketoprofen de vrouwelijke vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een onderzoek voor onvruchtbaarheid ondergaan, moet de stopzetting van dexketoprofen overwogen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken zoals duizeligheid, visuele stoornissen of slaperigheid. Het vermogen om te reageren en het vermogen om actief deel te nemen aan het verkeer en machines te bedienen, kan in deze gevallen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die gerapporteerd werden als bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband hielden met dexketoprofen in de klinische studies (tablet formulering), alsook de bijwerkingen die gerapporteerd

werden na het in de handel brengen van granulaat in sachet, zijn vermeld in onderstaande tabel, ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse en gerangschikt volgens frequentie.

SYSTEEM/ ORGAANKLASSE	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				Neutropenie, trombocytop enie	
Immuunsysteem- aandoeningen			Larynxoedeem	Anafylactisc he reactie, met inbegrip van anafylactisch e shock	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen		Slapeloosh eid, angst			
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, duizelighei d, slaperighei d	Paresthesie, syncope		
Oogaandoeningen				Wazig zicht	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		Tinnitus	
Hartaandoeningen		Palpitaties		Tachycardie	Kounis- syndroom
Bloedvataandoenin- gen		Plotseling roodkleurin g van het gezicht	Hypertensie	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Bradypnoe	Bronchospas me, dyspneu	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkhe id en/of braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie	Gastritis, constipatie, droge mond, flatulentie	Maagzweer, maagzweerblo eding of maagzweerper foratie (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	

Lever- en galaandoeningen			Hepatocellulaire schade		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag	Urticaria, acne, toegenomen transpiratie	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, aangezichtsoedeem, overgevoeligheid voor licht, pruritus	Fixed-drug eruption
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen			Acuut nierfalen, polyurie	Nefritis of nefrotisch syndroom	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Menstruatiestoornissen, stoornissen van de prostaat		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, pijn, asthenie, stijfheid, malaise	Perifeer oedeem		
Onderzoeken			Afwijkingen van de leverfunctietesten		

De meest frequent waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforatie of gastro-intestinale bloedingen die soms fataal zijn, kunnen optreden, vooral bij oudere personen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, hematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gerapporteerd na toediening. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's.

Zoals met andere NSAID's kunnen de volgende bijwerkingen optreden: aseptische meningitis, die voornamelijk optreedt bij patiënten met systemische lupus erythematoses of gemengde

bindweefselziekten; hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie, en zelden agranulocytose en medullaire hypoplasie).

Bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge doseringen en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische fenomenen (bijvoorbeeld myocardinfarct of CVA) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De symptomen na overdosering zijn niet bekend. Gelijkaardige geneesmiddelen hebben maagdarmsstoornissen (braken, anorexie, buikpijn) en zenuwstelselaandoeningen (slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, hoofdpijn) veroorzaakt.

In geval van accidentele of overmatige inname, moet onmiddellijk een symptomatische behandeling worden ingesteld in functie van de klinische conditie van de patiënt. Als een volwassene of een kind meer dan 5 mg/kg heeft ingenomen, moet binnen het uur actieve kool worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten

ATC-code: M01AE17

Dexketoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionzuur, een analgetisch, anti-inflammatoir en antipyretisch geneesmiddel dat behoort tot de klasse van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (M01AE).

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen houdt verband met een vermindering van de prostaglandinesynthese door remming van de cyclo-oxygenase pathway. Meer in het bijzonder is er een remming van de omzetting van arachidonzuur in de cyclische endoperoxiden, PGG₂ en PGH₂, die leiden tot de productie van de prostaglandines PGE₁, PGE₂, PGF₂ α en PGD₂, alsook prostacycline PGI₂ en tromboxanen (TxA₂ en TxB₂). Bovendien zou de remming van de prostaglandinesynthese ook een invloed kunnen hebben op andere inflammatoire mediators zoals kinines, wat leidt tot een indirect effect dat het direct effect versterkt.

Farmacodynamische effecten

In dierproeven en bij de mens is aangetoond dat dexketoprofen de COX-1 en COX-2 activiteit remt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies die uitgevoerd werden op verschillende pijnmodellen toonden een effectieve analgetische activiteit van dexketoprofen. In sommige studies begon de analgetische activiteit 30 minuten na toediening. Het analgetisch effect houdt 4 tot 6 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Stadium-granules-SPC-NL

Een bio-equivalentiestudie werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers om 25 mg dexketoprofen granulaat in sachet en filmomhulde tabletten te vergelijken.

Absorptie

Na orale toediening wordt dexketoprofen trometamol granulaat in sachet snel geabsorbeerd, met maximale plasmaconcentraties na 0,25-0,83 uur indien toegediend met water en 0,25-2,00 uur wanneer toegediend zonder water.

In de bio-equivalentiestudie was dexketoprofen 25 mg granulaat in sachet toegediend met water bio-equivalent met de filmomhulde tabletten zowel wat betreft totale blootstelling (AUC) als piekconcentratie (C_{max}).

Dexketoprofen 25 mg granulaat in sachet toegediend zonder water bleek bio-equivalent met de filmomhulde tabletten wat betreft de AUC, terwijl de C_{max} lichtjes lager was bij het granulaat in sachet in vergelijking met de filmomhulde tabletten. Dit kleine verschil in C_{max} houdt een verwaarloosbaar verschil van biologische beschikbaarheid in dat net buiten het acceptatiebereik van 20% ligt (zijnde 20,35%).

Wanneer het geneesmiddel samen met de voeding wordt toegediend, verandert de AUC niet, maar de C_{max} van dexketoprofen neemt af en zijn absorptiesnelheid is vertraagd (toegenomen t_{max}).

Distributie

De distributiehelfwaardetijd en de eliminatiehelfwaardetijd van dexketoprofen bedragen respectievelijk 0,35 en 1,65 uur. Zoals bij andere geneesmiddelen met een hoge plasmaciwitbinding (99%) bedraagt het distributievolume gemiddeld minder dan 0,25 l/kg.

In farmacokinetische studies met herhaalde dosering werd waargenomen dat de AUC (*area under the curve*, oppervlak onder curve) na de laatste toediening niet verschillend is van deze die verkregen wordt na toediening van een eenmalige dosis, wat erop wijst dat er geen accumulatie van het geneesmiddel optreedt.

Biotransformatie

Na toediening van dexketoprofen trometamol wordt alleen de S-(+) enantiomeer teruggevonden in de urine, wat aantoont dat er geen conversie tot de R-(-) enantiomeer optreedt bij de mens.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatieweg van dexketoprofen is glucuronideconjugatie gevolgd door renale uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, en immunofarmacologie. Chronische toxiciteitstudies uitgevoerd bij muizen en apen wijzen op een “No Observed Adverse Effect Level” (NOAEL) bij doses tweemaal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens. Bij apen waren, bij hogere doses, de belangrijkste waargenomen bijwerkingen bloed in de faeces, verminderde toename van het lichaamsgewicht en, bij de hoogste dosis, erosieve gastro-intestinale letsels. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij doses die overeenkwamen met een blootstelling aan het geneesmiddel van 14 tot 18 maal hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens.

Er zijn geen studies over het carcinogene potentieel van dexketoprofen bij dieren. Er werd geen bewijs van tumorgeniteit verkregen in onderzoeken met ketoprofen bij muizen en ratten, maar bij deze laatste soort was het onderzoek niet doorslaggevend vanwege een lage overleving.

Zoals werd erkend voor de volledige farmacologische klasse van de NSAID's, kan dexketoprofen leiden tot veranderingen van de embryo-foetale overleving in diermodellen, zowel indirect, via de gastro-intestinale toxiciteit bij de zwangere moeders, als direct op de ontwikkeling van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer

Watervrij colloidaal siliciumdioxide

Mannitol (E 421)

Limoenaroma (met natuurlijke limoensmaak, arabische gom en middellange keten triglyceriden)

Sucralose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Enkelvoudige dosis polyethyleen tereftalaat-aluminium-polyethyleen sachets.

2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 sachets per verpakking of multipack met 500 sachets per verpakking (5 verpakkingen van 100).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125982

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Stadium-granules-SPC-NL

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 9 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 23 september 2025