

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stadium 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat: 25 mg dexketoprofen, als dexketoprofen trometamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde filmomhulde tablet met een breukstreep en convexe zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn, zoals skeletspierstelselpijn, dysmenorroe, kiespijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering bedraagt in het algemeen 12,5 mg (een halve tablet) eens per 4-6 uur, of 25 mg eens per 8 uur, afhankelijk van de aard en de ernst van de pijn. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 75 mg.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Dexketoprofen is niet bedoeld voor langdurig gebruik, en de behandeling moet beperkt blijven tot de duur van de klachten.

Oudere personen

Voor oudere patiënten wordt aanbevolen de behandeling met een relatief lage dosering te beginnen (totale dagelijkse dosis 50 mg). Pas als men zeker is dat de patiënt het geneesmiddel goed verdraagt kan de dosis worden verhoogd tot de dosis die voor andere volwassenen wordt aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie moeten met een relatief lage dosis beginnen (totale dagelijkse dosis 50 mg); de patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mogen geen dexketoprofen gebruiken.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een gering verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 60 tot 89 ml/min) moet de aanvangsdosering tot maximaal 50 mg per dag worden beperkt (zie rubriek 4.4). Patiënten

met matige tot ernstige nierinsufficiëntie mogen geen dexketoprofen gebruiken (creatinineklaring ≤ 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatrijsche patiënten

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

Wijze van toediening

De tablet moet ingenomen worden met voldoende vloeistof (bv. een glas water). Gelijktijdige toediening met voedsel vertraagt de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt geabsorbeerd (zie onder Farmacokinetische eigenschappen); daarom wordt bij acute pijn geadviseerd het geneesmiddel ten minste 30 minuten voor de maaltijd toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

In de volgende gevallen mag dexketoprofen niet worden gebruikt:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere NSAID's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten bij wie stoffen met een vergelijkbare werking (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur of andere NSAID's) tot astma-aanvallen, bronchospasmen of acute rhinitis kunnen leiden, of tot het ontstaan van neuspoliepen, urticaria of angio-oedeem.
- 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 nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 59 ml/min).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 10 tot 15).
- Patiënten met een hemorragische diathese of andere stollingsziekten.
- 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

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

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke

periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie, welke fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van alle NSAIDs gedurende ieder moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of het eerder optreden van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen. Wanneer gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten tijdens gebruik van dexketoprofen trometamol, dient de behandeling gestopt te worden.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie is hoger bij hogere NSAID doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij oudere personen.

Ouderen: oudere personen 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 laagst beschikbare dosering.

Zoals met alle NSAID's, moet een voorgeschiedenis van oesofagitis, gastritis en/of peptisch ulcus opgezocht worden om zich te vergewissen van hun volledige genezing vooraleer de behandeling met dexketoprofen 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 gastro-intestinale ziekten in de anamnese (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient bij deze patiënten overwogen te worden alsmede ook bij patiënten die tegelijkertijd lage doseringen acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen gebruiken die waarschijnlijk het gastro-intestinale risico verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten die eerder last hadden van GI toxiciteit, met name oudere personen, dienen ieder ongebruikelijk abdominaal symptoom (met name bloeding) te melden, met name bij het begin van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico van ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers, en antiaggregantia tegengaan 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.

Evenals andere NSAID's kan dexketoprofen de plasmaspiegels van in ureum gebonden stikstof en de plasmacreatininespiegels doen stijgen. Evenals met andere remmers van de prostaglandinesynthese kunnen zich bijwerkingen voordoen op het renale systeem; deze kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, papilnecrose, 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.

Net als andere NSAID's kan dexketoprofen een lichte, voorbijgaande stijging teweegbrengen van bepaalde leverfunctieparameters, en een significante stijging van de SGOT en de SGPT-waarden. Als deze parameters duidelijk verhoogd raken moet de therapie worden gestaakt.

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 episodische 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 doses en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. 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 afweging. Een gelijkaardige evaluatie moet gemaakt worden voordat een behandeling op langere termijn wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Daarom 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 een groter risico op een stoornis van de cardiovasculaire functie (zie rubriek 4.2).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens Johnson syndroom, en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in samenhang met het

gebruik van NSAID's . Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling : in de meerderheid van de gevallen begon de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Behandeling dient gestopt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale lesies of ieder ander teken van overgevoeligheid.

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Dexketoprofen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella.

Wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend voor pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te monitoren. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

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 een verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom raadzaam om het gebruik van dexketoprofen te vermijden in geval van varicella.

Andere informatie

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyriene metabolisme (bijvoorbeeld acute intermitterende porfyrie)
- met dehydratie
- 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 (bv. anafylactische shock) waargenomen. De behandeling moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van ernstige overgevoeligheidsreacties na de inname van dexketoprofen. Afhankelijk van de symptomen, moeten medisch vereiste procedures gestart worden door gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Patiënten met astma gecombineerd met chronische rhinitis, chronische sinusitis, en/of neuspoliepen hebben een hoger risico op allergie voor acetylsalicylzuur en/of niet-steroidale 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 aspirine of NSAIDs (zie rubriek 4.3).

Dexketoprofen moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan hematopoëtische stoornissen, systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekte.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van het gebruik bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties kunnen zich voordoen bij behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in het algemeen:

Af te raden combinaties:

Andere NSAID's (cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren inbegrepen) en hoge doses salicylaten (≥ 3 g/dag) inbegrepen:

gelijktijdige toediening van meer dan één NSAID kan via een synergistisch effect de kans op ulcera en bloedingen in maag en darmen vergroten.

Anticoagulantia:

NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4), door de hoge plasma-eiwitbinding van dexketoprofen, de remming van de trombocytfunctie en beschadiging van het maagdarmslijmvlies. Als de combinatie onvermijdelijk is, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd en moet regelmatig laboratoriumonderzoek plaatsvinden.

Heparines:

verhoogd bloedingsrisico (via de remming van de trombocytfunctie en de beschadiging van het maagdarmslijmvlies). Als de combinatie onvermijdelijk is, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd en moet regelmatig laboratoriumonderzoek plaatsvinden.

Corticosteroiden:

Er is een toegenomen risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

Lithium (beschreven voor verschillende NSAID's):

NSAID's verhogen de lithiumbloedspiegels, die soms toxische waarden bereiken (verminderde renale uitscheiding van lithium). Deze parameter dient dus nauwlettend te worden gevolgd tijdens het instellen, aanpassen en beëindigen van behandeling met dexketoprofen.

Methotrexaat in hoge dosering - 15 mg/week of meer:

verhoogde hematotoxiciteit van methotrexaat via verlaging van de renale klaring door ontstekingsremmende middelen in het algemeen.

Hydantoïnes en sulfonamiden:

de toxische effecten van deze stoffen kunnen worden versterkt.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

Diuretica, ACE-remmers, antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine II-receptorantagonisten:

Dexketoprofen kan het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende middelen afzwakken. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (b.v. bij

gedehydrerde of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdig gebruik van middelen die de cyclo-oxygenase remmen en ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden, de nierfunctie verder verslechteren. Deze verslechtering is doorgaans reversibel. Bij combinatie van dexketoprofen met een diureticum 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 in lage dosering - minder dan 15 mg/week:

verhoogde hematotoxiciteit van methotrexaat via vermindering van de renale klaring door ontstekingsremmende middelen in het algemeen. De eerste weken van de combinatie moet het bloedbeeld wekelijks worden gecontroleerd. Verscherpte controle bij verminderde nierfunctie, ook in milde vormen, en bij oudere mensen.

Pentoxifylline:

verhoogde kans op bloedingen. Verscherp de klinische controle en controleer de stollingstijd vaker.

Zidovudine:

risico van versterkte toxiciteit voor rode cellijnen via een effect op de reticulocyten, met ernstige anemie één week na begin van de NSAID-behandeling. Controleer het totale aantal bloedcellen en het aantal reticulocyten één tot twee weken na aanvang van de behandeling met het NSAID.

Sulfonylureumderivaten:

NSAID's kunnen het bloedglucoseverlagende effect van sulfonylureumderivaten versterken door verdringing uit de bindingsplaatsen op de plasma-eiwitten.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

Bètablokkers:

behandeling met een NSAID kan de bloeddrukverlagende werking afzwakken via remming van de prostaglandinesynthese.

Ciclosporine en tacrolimus:

de nefrotoxiciteit kan worden versterkt door NSAID's via een door prostaglandinen in de nier teweeggebracht effect. Tijdens combinatiebehandeling moet de nierfunctie worden geëvalueerd.

Trombolytica:

verhoogde kans op bloedingen.

Antiaggregantia en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Probenecid:

de plasmaconcentraties van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn; deze interactie kan het gevolg zijn van een remmingsmechanisme op het niveau van de tubulaire niersecretie en de glucuronoconjugatie. De dosis dexketoprofen moet worden aangepast.

Hartglycosiden:

NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van het glycoside verhogen.

Mifepristone:

Er bestaat een theoretisch risico dat prostaglandinesynthetase-inhibitoren de

werkzaamheid van mifepristone kunnen wijzigen. Beperkte gegevens suggereren dat de gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van de toediening van prostaglandine geen negatieve invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de cervicale rijping of de uteruscontractiliteit en de klinische werkzaamheid in de medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.

Chinolon-antibiotica:

Gegevens bij dieren wijzen erop dat hoge doses chinolonen in combinatie met NSAID's het risico op ontstaan 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

Dexketoprofen is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/ foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Dierstudies met dexketoprofen toonden echter geen reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). 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 trimester van de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als

dexketoprofen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren. 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 prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierfalen (zie boven);

de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan :

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Zoals met andere NSAID's kan het gebruik van dexketoprofen de vruchtbaarheid van vrouwen nadelig beïnvloeden en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben bij het zwanger worden of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan, moet onthouding van dexketoprofen overwogen worden.

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

Dexketoprofen 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

Alle in klinische studies gemelde bijwerkingen die verband zouden kunnen houden met het gebruik van dexketoprofen, evenals bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen van dexketoprofen tabletten, zijn vermeld in onderstaande tabel, ingedeeld naar orgaansysteem en gerangschikt naar frequentie:

ORGAANSYSTEEM	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden 10.000 tot <1/1.000)	Z Zeer zelden (<1/10.000)
----------------------	---	---	---	---

Samenvatting van de Productkenmerken

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	---	---	---	neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen	---	---	larynx-oedeem	anafylactische reacties, inclusief anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	---	---	anorexie	---
Psychische stoornissen	---	slapeloosheid, gespannenheid	---	---
Zenuwstelsel-aandoeningen	---	hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	paresthesie, syncope	---
Oogaandoeningen	---	---	---	wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	---	vertigo	---	tinnitus
Hartaandoeningen	---	hartkloppingen	---	tachycardie
Bloedvat-aandoeningen	---	plotselinge roodkleuring van het gezicht	hypertensie	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	---	---	bradypnoe	bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijk- heid en/of braken, buikpijn, diarree, dyspepsie	gastritis, obstipatie, droge mond, flatulentie	maagzweer, maagzweerbloeding of maagzweerperforatie (zie rubriek 4.4)	pancreatitis
Lever- en gal-aandoeningen	---	---	hepatocellulaire schade	
Huid en onderhuid-aandoeningen	---	huiduitslag	urticaria, acne, sterke transpiratie	Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, gezichtsoedeem, overgevoeligheid voor licht, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	---	---	Rugpijn	---
Nier- en urineweg-aandoeningen	---	---	acuut nierfalen, polyurie	nefritis of nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borst-	---	---	menstruatiestoornissen,	---

aandoeningen			prostaatklachten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, pijn, asthenie, rillingen, malaise	perifeer oedeem	---
Onderzoeken	---	---	abnormale waarden leverfunctieonderzoek	---

De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard.

Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, met name bij oudere personen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, heamatemesis, ulceratieve stomatitis, en verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Zoals met andere NSAID's kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen: aseptische meningitis, vooral bij patiënten met systemische lupus erythematosus of mengvormen van bindweefselziekten; hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie, en in zeldzame gevallen agranulocytose en medullaire hypoplasie).

Huiduitslag met bulleuze reacties waaronder Stevens Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kunnen worden met een klein toegenomen risico van trombose in de arteriën (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

In het geval van overdosering dient onmiddellijk symptomatische behandeling te worden ingesteld op geleide van de klinische conditie van de patiënt. Indien een volwassene of een kind meer dan 5 mg/kg lichaamsgewicht heeft binnengekregen moet binnen één uur actieve kool worden

toegediend.

Dexketoprofen trometamol kan door dialyse uit het lichaam worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurdervivaten

ATC-code: M01AE17

Dexketoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionzuur, een geneesmiddel met analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische werking, behorend tot de groep van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (M01AE).

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen berust op vermindering van de prostaglandinesynthese door remming van de cyclo-oxygenasecyclus. Het gaat hierbij om remming van de omzetting van arachidonzuur in de cyclische endoperoxiden PGG₂ en PGH₂, waaruit de prostaglandinen PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} en PGD₂ worden gevormd, en ook prostacycline PGI₂ en tromboxanen (TxA₂ en TxB₂). Bovendien heeft de remming van de prostaglandinesynthese mogelijk invloed op andere ontstekingsmediatoren, bijvoorbeeld kininen, met als gevolg een indirect effect dat het directe 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

In klinisch onderzoek met een aantal pijnmodellen is de effectieve analgetische activiteit van dexketoprofen aangetoond. In sommige van deze studies begon de analgetische werking 30 minuten na toediening. Het analgetische effect houdt 4 tot 6 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van dexketoprofen trometamol bij de mens wordt de C_{max} na 30 minuten bereikt (spreiding: 15 tot 60 minuten).

Wanneer het geneesmiddel gelijk met de voeding wordt toegediend verandert de AUC niet, maar de C_{max} van dexketoprofen daalt en de absorptie verloopt trager (langere T_{max}).

Distributie

De verdelingshalfwaardetijd en de eliminatiehalfwaardetijd van dexketoprofen zijn respectievelijk 0,35 en 1,65 uur. Net als bij andere geneesmiddelen met een sterke plasma-eiwitbinding (99 %) bedraagt de gemiddelde waarde van het verdelingsvolume minder dan 0,25 l/kg.

In farmacokinetische studies met herhaalde dosering wijkt de AUC (*area under the curve*, oppervlak onder de curve) na de laatste toediening niet af van die na toediening van een eenmalige dosis, waaruit blijkt dat er geen accumulatie van het geneesmiddel optreedt.

Biotransformatie en eliminatie

Na toediening van dexketoprofen trometamol wordt in de urine alleen de S-(+)-enantiomeer teruggevonden. Hieruit blijkt dat zich bij de mens geen conversie tot de R-(-)-enantiomeer voordoet.

Dexketoprofen wordt in hoofdzaak geëlimineerd door conjugatie tot het glucuronide, 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.

In studies naar de chronische toxiciteit bij muizen en apen werd een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) vastgesteld 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 ontlasting, verminderde toename van het lichaamsgewicht en, bij de hoogste dosis, erosieve letsels in het maagdarmkanaal. 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 bij dieren.

Zoals voor de volledige farmacologische klasse van NSAID's werd aangetoond, kan dexketoprofen de embryonale/foetale overleving in diermodellen wijzigen, hetzij onrechtstreeks door gastro-intestinale toxiciteit bij drachtige dieren, hetzij rechtstreeks door de ontwikkeling van de foetus te beïnvloeden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- maïszetmeel
- microkristallijne cellulose
- natriumzetmeel glycolaat
- glycerol distearaat

Filmomhulling:

- droge lak bestaande uit:
 - hypromellose
 - titanium dioxide
 - macrogol 6000
- propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC-aluminiumblisterverpakking: 2 jaar.

Aclar-aluminiumblisterverpakking en aluminium-aluminiumblisterverpakking: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC-aluminiumblisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Aclar-aluminiumblisterverpakking en aluminium-aluminiumblisterverpakking: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in blisterverpakking (PVC-aluminiumblisterverpakking of Aclar-aluminiumblisterverpakking of aluminium-aluminiumblisterverpakking).

4, 10, 20, 30, 50 of 500 filmomhulde tabletten/verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 O.L. S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 22082

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 1998

Datum van hernieuwing van de vergunning: 25 april 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.2: 7 augustus 2023