

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stadium 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2 ml bevat: 50 mg dexketoprofen (als dexketoprofen trometamol).

Elke ml oplossing voor injectie bevat: 25 mg dexketoprofen (als dexketoprofen trometamol).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul van 2 ml bevat 200 mg ethanol (96%).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere en kleurloze oplossing.

pH (7,0 – 8,0)

Osmolariteit (270-328 mOsmol/l)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van matige tot ernstige acute pijn, wanneer orale toediening niet geschikt is, bijvoorbeeld bij postoperatieve pijn, nierkoliek en lage rugpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 50 mg om de 8 – 12 uur. Zo nodig mag de toediening na 6 uur worden herhaald. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 150 mg.

Stadium oplossing voor injectie/infusie is bestemd voor kortdurend gebruik en de behandeling moet beperkt blijven tot de periode van acute symptomen (niet langer dan twee dagen). Er moet zo snel mogelijk naar een orale pijnstiller worden overgeschakeld.

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).

In geval van matige tot ernstige postoperatieve pijn kan Stadium oplossing voor injectie/infusie, bij volwassenen en indien geïndiceerd, samen met opioïden worden gebruikt in de aanbevolen dosering (zie rubriek 5.1).

Oudere personen

Doorgaans hoeft de dosering voor oudere patiënten niet te worden aangepast. Wegens de fysiologische achteruitgang van de nierfunctie bij oudere patiënten wordt echter een lagere dosis geadviseerd bij een licht verminderde nierfunctie: een totale dagelijkse dosis van 50 mg (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 5-9) moet de dosering worden verlaagd tot een totale dagelijkse dosis van 50 mg; de leverfunctie moet

zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score 10-15) mogen geen Stadium oplossing voor injectie/infusie gebruiken (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 60-89 ml/min) moet de dosering tot maximaal 50 mg per dag worden beperkt (zie rubriek 4.4). Patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring \leq 59 ml/min) mogen geen Stadium oplossing voor injectie/infusie gebruiken (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening:

Stadium oplossing voor injectie/infusie kan zowel intramusculair als intraveneus worden toegediend.

- Intramusculair gebruik: de inhoud van één ampul (2 ml) Stadium oplossing voor injectie/infusie moet per langzame injectie diep in de spier worden gespoten.
- Intraveneus gebruik:
 - Intraveneuze infusie: de verdunde oplossing, bereid als beschreven onder rubriek 6.6, moet als langzaam intraveneus infuus in 10 tot 30 minuten worden toegediend. De oplossing moet altijd buiten invloed van natuurlijk daglicht worden bewaard.
 - Intraveneuze bolus: zo nodig kan de inhoud van één ampul (2 ml) Stadium oplossing voor injectie/infusie worden toegediend als langzame intraveneuze bolus, in ten minste 15 seconden.

Aanwijzingen voor gebruik:

Wanneer Stadium oplossing voor injectie/infusie intramusculair of als intraveneuze bolus wordt toegediend, moet de oplossing onmiddellijk na opzuigen uit de gekleurde ampul worden ingespoten (zie ook rubrieken 6.2 en 6.6).

Voor toediening als intraveneus infuus moet de oplossing aseptisch worden verdund en tegen natuurlijk daglicht worden beschermd (zie ook rubrieken 6.3 en 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Stadium oplossing voor injectie/infusie mag niet worden gebruikt bij:

- patiënten met 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 en 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 maagzweer/gastro-intestinale bloeding of met eender welke voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding, maagzweer of perforatie.
- patiënten met chronische dyspepsie.
- patiënten met andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen.
- patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.
- patiënten met ernstig hartfalen.
- patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 59 ml/min).
- patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 10-15).
- 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).

Stadium oplossing voor injectie/infusie is gecontra-indiceerd voor neuraxiale (intrathecale of epidurale) toediening, omdat de oplossing ethanol bevat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtig gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen. Het gebruik van Stadium gelijktijdig met NSAID's inclusief van 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 NSAID's 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 het gebruik van Stadium, dient de behandeling gestopt te worden.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere NSAID doseringen, het eerder optreden van ulceratie, met name indien gecompliceerd door bloeding en 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 bij 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 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 hun aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpomp-remmers) 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 gastro-intestinale toxiciteit, met name ouderen, 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 corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropname-remmers, en antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nierveiligheid

Voorzichtigheid is geboden 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 dehydratie 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 geboden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Zoals bij andere NSAID's kan dit geneesmiddel een voorbijgaande lichte verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken, alsook significante stijgingen van SGOT en SGPT. 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 (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 bijgevolg alleen behandeld worden met dexketoprofen na zorgvuldige overweging. 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. Het gelijktijdig gebruik van dexketoprofen trometamol en profylactische dosissen van laagmoleculair-gewicht heparines in de postoperatieve periode werd beoordeeld in gecontroleerde klinische onderzoeken en er werd geen effect op coagulatieparameters waargenomen. Desondanks dienen patiënten die een behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, zoals warfarine of andere coumarines of heparines nauwkeurig opgevolgd te worden als dexketoprofen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

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

Huidreacties

Ernstige huidreacties (waarvan sommige fataal), waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden zeer zelden gemeld in associatie met het gebruik van NSAID's. Patiënten lijken het hoogste risico op dergelijke reacties te hebben in het begin van de behandeling, aangezien de reactie in de meeste gevallen begon binnen de eerste maand van de behandeling. Stadium oplossing voor injectie/infusie moet stopgezet worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels, of elk 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 ter hoogte 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 bijgevolg raadzaam om het gebruik van Stadium te vermijden in geval van varicella.

Andere informatie

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyriene metabolisme (bv. 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 (bv. anafylactische shock) waargenomen. De behandeling moet stopgezet worden bij de eerste tekens van ernstige overgevoeligheidsreacties na de inname van Stadium. Afhankelijk van de symptomen, moeten medisch vereiste procedures ingesteld 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 NSAID's dan de rest van de populatie. Toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasme veroorzaken, meer bepaald bij patiënten die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur of NSAID's (zie rubriek 4.3).

Bij toediening van Stadium oplossing voor injectie/infusie aan patiënten met hematopoietische aandoeningen, systemische lupus erythematosus of mengvormen van bindweefselziekten moet Stadium met de nodige voorzichtigheid worden toegepast.

Er zijn enkele gevallen van verergering van weke delen-infecties beschreven tijdens het gebruik van NSAID's. Patiënten wordt daarom geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen wanneer zich tijdens de behandeling een bacteriële infectie voordoet, of wanneer zo'n infectie verergert.

Elke ampul Stadium oplossing voor injectie/infusie bevat 12,35 vol% ethanol (alcohol), d.w.z. tot 200 mg per dosis wat overeenkomt met 5 ml bier of 2,08 ml wijn per dosis.

Schadelijk voor wie aan alcoholisme lijdt.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een hoog risico zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Dit middel bevat tot 200 mg alcohol (ethanol) per ampul van 2 ml, overeenkomend met 3 mg/kg/dosis (10% w/v). De hoeveelheid per ampul (2 ml) van dit geneesmiddel komt overeen met 5 ml bier of 2 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is m.a.w. in principe "natriumvrij".

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 (waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren) 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 darm vergroten.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van antistollingsmiddelen als warfarine versterken (zie rubriek 4.4) (via de sterke plasma-eiwitbinding van dexketoprofen, 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.
- Heparine: verhoogd bleedingsrisico (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 : toegenomen risico op gastrointestinale ulceratie of 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.
- Hydantoïnen 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 gedehydrateerde 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.
- Pentoxyfylline: 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 bloedbeeld 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 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: nefrotoxiciteit kan worden versterkt door NSAID's via door prostaglandinen in de nier teweeggebrachte effecten. Tijdens combinatiebehandeling moet de nierfunctie worden geëvalueerd.
- Trombolytica: verhoogde kans op bloedingen.
- Antiaggregantia en selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) : toegenomen risico op gastrointestinale bloedingen (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 glucuronzuurconjugatie. De dosis dexketoprofen moet worden aangepast.
- Hartglycosiden: NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van glycosiden 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 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: in dierstudies is gebleken dat hoge doses chinolonen in combinatie met NSAID's de kans op het ontwikkelen van convulsies kunnen doen toenemen.
- 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

Stadium oplossing voor injectie/infusie is gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap en tijdens de 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 neonat, 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 wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Stadium oplossing voor injectie/infusie is gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Vruchtbaarheid

Zoals bij andere NSAID's kan het gebruik van Stadium 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 trometamol overwogen worden.

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

Stadium oplossing voor injectie/infusie 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 in klinische studies gemeld werden met een ten minste mogelijk verband met dexketoprofen, evenals de bijwerkingen gemeld na de commercialisering van Stadium 50 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie, zijn in de onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar orgaansysteem en geordend naar frequentie:

Systeem/Orgaan-klasse	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)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	---	anemie	---	neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			larynx-oedeem	anafylactische reacties, b.v. anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	---	---	hyperglykemie, hypoglykemie, hypertriglyceridemie, anorexie	
Psychische stoornissen		slapeloosheid		
Zenuwstelsel-Aandoeningen	---	hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid	paresthesie, syncope	---
Oogaandoeningen	---	wazig zien	---	---
Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen	---	---	tinnitus	---
Hartaandoeningen	---	---	extrasystole, tachycardie	---
Bloedvat-aandoeningen	---	hypotensie, plotselinge roodkleuring van het gezicht	hypertensie, oppervlakkige tromboflebitis	---
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	---	---	bradypnoe	bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken	buikpijn, dyspepsie, diarree, obstipatie, hematemesis, droge mond	maagzweer, maagzweerbloeding of maagzweerperforatie (zie 4.4),	pancreatitis
Lever- en gal-aandoeningen	---	---	hepatocellulaire schade	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	---	dermatitis, pruritus, huiduitslag, sterke transpiratie	urticaria, acne	Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), angio-oedeem, gezichtsoedeem,

				overgevoeligheid voor licht
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	---	---	spierstijfheid, gewrichtsstijfheid, spierkramp, rugpijn	---
Nier- en urineweg-aandoeningen	---	---	acuut nierfalen, polyurie, pijn in de nieren, ketonurie, proteïnurie	nefritis of nefrotisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	---	---	menstruatiestoornissen, prostaatstoornissen	---
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn op de injectieplaats, reacties op de injectieplaats, b.v. ontsteking, bloeduitstorting, bloeding	koorts, vermoeidheid, pijn, kougevoel	rillingen, 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 ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, heamatemeses, 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 volgende bijwerkingen voorkomen : aseptische meningitis, die vooral voorkomt bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gecombineerde bindweefselziekte; en hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie, in zeldzame gevallen agranulocytose en beenmerghypoplasië).

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

Het is niet bekend wat de symptomatologie na een overdosis is. Met soortgelijke geneesmiddelen hebben zich gastro-intestinale klachten (braken, anorexie en buikpijn) en neurologische klachten (slaperigheid, duizeligheid, verwardheid en hoofdpijn) voorgedaan. In geval van accidentele of overmatige inname of toediening, dient onmiddellijk symptomatische behandeling te worden ingesteld naar gelang de klinische toestand van de patiënt.

Dexketoprofen trometamol kan door dialyse uit het lichaam worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: propionzuurderivaten.

ATC-code: M01AE17.

Dexketoprofen trometamol is het tromethaminezout van S-(+)-2-(3-benzoylfenyl)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 geneesmiddelen berust op vermindering van de prostaglandinesynthese door remming van de cyclo-oxygenasecyclus. Meer bepaald is er een inhibitie van de transformatie van arachidonzuur tot cyclische endoperoxiden, PGG₂ en PGH₂, die leiden tot de productie van prostaglandinen PGE₁, PGE₂, PGF₂ α en PGD₂ en van prostacycline PGI₂ en tromboxanen (TxA₂ en TxB₂). Bovendien zou de inhibitie van de prostaglandinesynthese een invloed kunnen hebben op andere ontstekingsmediatoren zoals kininen, wat oorzaak kan zijn van een onrechtstreekse werking die zich bij de rechtstreekse werking kan voegen.

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.

De analgetische effectiviteit van intramusculair en intraveneus dexketoprofen bij de bestrijding van matige tot ernstige pijn is onderzocht in een aantal modellen voor chirurgische pijn (orthopedische en gynaecologische/buik-chirurgie), bij pijn in de skeletmusculatuur (acute lage rugpijn) en bij nierkoliek.

In dit onderzoek trad het analgetisch effect snel op en was het maximale analgetisch effect binnen 45 minuten na toediening bereikt. De duur van het analgetisch effect na toediening van 50 mg dexketoprofen is doorgaans 8 uur.

In klinische studies naar de behandeling van postoperatieve pijn is aangetoond dat Stadium oplossing voor injectie/infusie bij gebruik in combinatie met opioïden het opioïdgebruik

significant vermindert. In de postoperatieve pijnstudies waarbij de patiënten zichzelf morfine toedienden via een toedieningssysteem voor patiënt-gecontroleerde analgesie, hadden patiënten die dexketoprofen kregen significant minder morfine nodig (30 – 45% minder) dan patiënten in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van dexketoprofen trometamol bij de mens worden maximale concentraties bereikt na 20 minuten (spreiding: 10 tot 45 minuten).

Voor eenmalige doses van 25 tot 50 mg is aangetoond dat het oppervlak onder de curve (AUC, *area under the curve*) dosisafhankelijk is na zowel intramusculaire als intraveneuze toediening.

Distributie

Net als bij andere geneesmiddelen met een sterke plasma-eiwitbinding (99 %) bedraagt de gemiddelde waarde van het verdelingsvolume minder dan 0,25 l/kg. De verdelingshalfwaardetijd bedroeg ongeveer 0,35 uur en de eliminatiehalfwaardetijd lag tussen 1 – 2,7 uur.

In farmacokinetische studies met herhaalde dosering wijkt de C_{max} en de AUC na de laatste intramusculaire of intraveneuze toediening niet af van die na toediening van een eenmalige dosis, waaruit blijkt dat er geen stapeling 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.

Oudere personen

Bij gezonde oudere mensen (65 jaar of ouder) was de blootstelling aan het middel significant hoger dan bij jonge vrijwilligers na eenmalige en herhaalde orale toediening (tot 55%), terwijl er geen statistisch significante verschillen waren in maximale concentraties, en in de tijd nodig om maximale concentraties te bereiken. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was zowel na eenmalig als na herhaald gebruik verlengd (tot 48%), en de schijnbare totale klaring was verminderd.

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 stoelgang, verminderde toename van het lichaamsgewicht en, bij de hoogste dosis, erosieve letsels in het maagdarkanaal. 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.

Evenals andere middelen uit de farmacologische groep van NSAID's, kan dexketoprofen verandering geven van de embryo-foetale overleving in diersystemen, zowel op indirecte wijze, via gastro-intestinale toxiciteit bij het zwangere moederdier, als op directe wijze, door een effect op de ontwikkeling van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96 procent)

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stadium oplossing voor injectie/infusie mag niet in een klein volume (bijvoorbeeld in een injectiespuit) worden gemengd met oplossingen van dopamine, promethazine, pentazocine, pethidine of hydroxyzine, omdat dan een neerslag ontstaat.

De verdunde oplossingen, bereid als aangegeven onder rubriek 6.6, mogen niet met promethazine of pentazocine worden gemengd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na verdunning volgens de aanwijzingen onder rubriek 6.6, is de verdunde oplossing, op voorwaarde dat de oplossing goed beschermd is tegen natuurlijk daglicht en bewaard is bij 25 °C, chemisch stabiel gebleken gedurende 24 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer dat niet gebeurt, zijn de wijze en duur van de bewaring vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Bewaar het product niet langer dan 24 uur tussen 2 en 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gereguleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van gekleurd glas, klasse I, met 2 ml oplossing voor injectie/infusie.

Verpakkingen met 1, 5, 6, 10, 20, 50 en 100 ampullen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Stadium oplossing voor injectie/infusie kan zonder probleem in een klein volume (bijvoorbeeld in een injectiespuit) worden gemengd met injectievloeistoffen die heparine, lidocaïne, morfine of theofylline bevatten.

Voor toediening als intraveneuze infusie moet de inhoud van één ampul (2 ml) Stadium oplossing voor injectie/infusie worden verdund met 30 tot 100 ml gewone fysiologische

zoutoplossing, glucose, of Ringer-lactaatoplossing. De oplossing moet aseptisch worden verdund en beschermd tegen natuurlijk daglicht (zie ook rubriek 6.3). De verdunding is een heldere oplossing.

Stadium oplossing voor injectie/infusie, verdund in een volume van 100 ml van een gewone fysiologische zoutoplossing of een glucose-oplossing, is verenigbaar gebleken met de volgende geneesmiddelen: dopamine, heparine, hydroxyzine, lidocaïne, morfine, pethidine en theofylline.

Er blijkt geen sorptie van de werkzame stof op te treden wanneer verdunningen van Stadium oplossing voor injectie/infusie worden bewaard in een plastic zak of in een toedieningssysteem van EthylVinylAcetaat (EVA), CellulosePropionaat (CP), *Low Density* PolyEthyleen (LDPE) of PolyVinylChloride (PVC).

Stadium oplossing voor injectie/infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Oplossing die niet is gebruikt moet worden weggegooid. De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd om zeker te zijn dat ze helder en kleurloos is: ze mag niet worden gebruikt als er deeltjes worden waargenomen.

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. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
RVG 28295
- 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**
Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2003
Datum van laatste hernieuwing: 8 juli 2007
- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft de rubriek 4.6: 16 maart 2023