

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält Dexketoprofen-Trometamol entsprechend 25 mg Dexketoprofen.

Eine Ampulle (2 ml) enthält Dexketoprofen-Trometamol entsprechend 50 mg Dexketoprofen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Ampulle enthält 200 mg Ethanol (96 %) und 8,0 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert 7,0-8,0

Osmolarität 270-328 mOsmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung mäßiger bis starker akuter Schmerzen, wie z. B. postoperative Schmerzen, Nierenkoliken und Rückenschmerzen, wenn eine orale Gabe nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg alle 8-12 Stunden. Falls erforderlich, kann die Anwendung nach 6 Stunden wiederholt werden. Die maximale Tagesdosis darf 150 mg nicht überschreiten.

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks ist für eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen und darf nur während der akuten Schmerzphase angewendet werden (nicht länger als zwei Tage). Die Patienten sollten sobald als möglich auf eine orale Analgetika-behandlung umgestellt werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn angezeigt, kann Dexketoprofen Ethypharm Kalceks bei mäßigen bis starken postoperativen Schmerzen in Kombination mit Opioidanalgetika in der für Erwachsene empfohlenen Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Dexketoprofen Ethypharm Kalceks bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Daher sind Sicherheit und Wirksamkeit von Dexketoprofen Ethypharm Kalceks bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen und das Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter nachlässt, wird bei leichter Nierenfunktionsstörung eine geringere Dosis empfohlen: Tagesmaximaldosis 50 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Score* 5-9) sollte die Tagesmaximaldosis auf 50 mg reduziert und die Leberfunktion der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Dexketoprofen Ethypharm Kalceks darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh-Score* 10-15)

nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60-89 ml/min) sollte die Tagesmaximaldosis auf 50 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Dexketoprofen Ethypharm Kalceks darf bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance \leq 59 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks kann entweder intramuskulär oder intravenös angewendet werden.

Intramuskuläre Anwendung:

- Den Inhalt einer Ampulle (2 ml) Dexketoprofen Ethypharm Kalceks langsam tief in den Muskel injizieren.

Intravenöse Anwendung:

- Intravenöse Infusion: Die verdünnte Lösung, hergestellt wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, wird als langsame intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten angewendet. Die Lösung muss jederzeit vor natürlichem Tageslicht geschützt werden.

- Intravenöser Bolus: Falls erforderlich, kann der Inhalt einer Ampulle (2 ml) Dexketoprofen Ethypharm Kalceks als langsamer intravenöser Bolus über mindestens 15 Sekunden injiziert werden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels

Wenn Dexketoprofen Ethypharm Kalceks intramuskulär oder als intravenöser Bolus gegeben wird, sollte die Lösung sofort nach der Entnahme aus der Ampulle injiziert werden (siehe auch Abschnitte 6.2 und 6.6).

Für die Anwendung als intravenöse Infusion ist die Lösung aseptisch zu verdünnen und vor natürlichem Tageslicht zu schützen (siehe auch Abschnitte 6.3

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



und 6.6). Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks darf in den folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis auslösen oder Nasenpolypen, Urtikaria oder Angioödem verursachen
- Bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Behandlung in der Anamnese
- Patienten mit aktiven peptischen Ulzera/gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen in der Anamnese
- Patienten mit chronischer Dyspepsie
- Patienten mit anderen aktiven Blutungen oder Blutungsstörungen
- Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min)
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Score 10-15)
- Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder anderen Blutgerinnungsstörungen
- Patienten mit schwerer Dehydratation (hervorgerufen durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)

- Im dritten Trimenon der Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks darf aufgrund des Ethanolgehalts nicht neuraxial (intrathekal oder epidural) angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung bei Patienten mit allergischen Erkrankungen in der Anamnese.

Die gleichzeitige Anwendung von Dexketoprofen Ethypharm Kalceks mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Wenn bei Patienten, die Dexketoprofen Ethypharm Kalceks erhalten, gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung abzubrechen.

Bei höheren NSAR-Dosen ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen bei Patienten mit einer Ulkus-Vorgeschichte – insbesondere wenn Blutungen oder Perforationen auftraten (siehe Abschnitt 4.3) – und bei älteren Menschen erhöht.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigstmöglichen Dosis begonnen werden.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei allen NSAR muss nach jeglicher Vorgeschichte einer Ösophagitis, Gastritis und/oder eines Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwürs gesucht werden, um ihre völlige Heilung vor Therapiebeginn mit Dexketoprofen-Trometamol sicherzustellen. Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf Funktionsstörungen des Gastrointestinaltrakts kontrolliert werden, insbesondere auf gastrointestinale Blutungen.

Bei diesen Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) erwogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel benötigen, die wahrscheinlich das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Problemen in der Vorgeschichte, insbesondere ältere Patienten, sollten über jegliche ungewöhnliche abdominale Symptome berichten (insbesondere gastrointestinale Blutungen), besonders zu Behandlungsbeginn.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko von Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie orale Kortikosteroide,

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer (wie z. B. Acetylsalicylsäure) (siehe Abschnitt 4.5).

Renale Sicherheit

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten kann die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Flüssigkeitsretention und Ödemen führen. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die Diuretika erhalten oder die eine Hypovolämie entwickeln können, da bei ihnen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko besteht.

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während der Behandlung ist sicherzustellen, um einer Dehydratation und einer möglicherweise assoziierten erhöhten Nephrotoxizität vorzubeugen.

Wie alle NSAR kann Dexketoprofen-Trometamol die Plasmaspiegel von Harnstickstoff und Kreatinin erhöhen. Wie andere Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese kann es Nebenwirkungen im renalen System verursachen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Nierenpapillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können.

Ältere Patienten leiden häufiger unter einer eingeschränkten Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Sicherheit

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Wie andere NSAR kann Dexketoprofen-Trometamol eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für AST und ALT bewirken. Im Falle eines relevanten Anstiegs dieser Werte muss die Therapie abgebrochen werden.

Ältere Patienten leiden häufiger unter einer eingeschränkten Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Sicherheit

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie berichtet wurden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese, insbesondere bei solchen mit früheren Episoden von Herzinsuffizienz, weil bei diesen ein erhöhtes Risiko einer erneuten Herzinsuffizienz besteht.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR, insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Dexketoprofen-Trometamol auszuschließen.

Folglich sollten Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Herzinsuffizienz, manifester ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung nur nach sorgfältiger Abwägung mit Dexketoprofen-Trometamol behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Beginn einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Alle nichtselektiven NSAR können durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol und prophylaktischen Dosen von nie-

dermolekularem Heparin in der postoperativen Phase wurde in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Dabei wurde keine Wirkung auf die Gerinnungsparameter beobachtet. Trotzdem sollten Patienten, die eine gerinnungshemmende Therapie wie Warfarin oder andere Cumarine oder Heparine erhalten, bei Gabe von Dexketoprofen-Trometamol sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauf-Funktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwere Hautreaktionen (einige mit letalem Ausgang) berichtet, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Dem höchsten Risiko für diese Nebenwirkungen scheinen Patienten zu Behandlungsbeginn ausgesetzt zu sein; die Reaktion trat in den meisten Fällen erstmals innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Dexketoprofen Ethypharm Kalceks ist beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abzusetzen.

Weitere Informationen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:

- angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- Dehydratation
- direkt nach einem größeren operativen Eingriff.

Wenn von ärztlicher Seite eine Langzeittherapie mit Dexketoprofen als notwendig erachtet wird, sollten regelmäßig sowohl Leber- und Nierenfunktion als auch das Blutbild überprüft werden.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylak-

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



tischer Schock) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden. Die Behandlung muss bei den ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Dexketoprofen Ethypharm Kalceks abgebrochen werden. Abhängig von den Symptomen müssen medizinisch notwendige Schritte durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden.

Asthma-Patienten mit chronischem Schnupfen, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen haben ein höheres Allergierisiko gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR als der Rest der Bevölkerung. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Asthmaanfälle oder Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten, die allergisch gegen Acetylsalicylsäure oder NSAR sind (siehe Abschnitt 4.3).

In Ausnahmefällen kann eine Varizelleninfektion zu schwerwiegenden infektiösen Haut- und Weichteilkomplikationen führen. Es kann bislang nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR eine Rolle bei der Verschlechterung dieser Infektionen spielen. Daher wird empfohlen, Dexketoprofen Ethypharm Kalceks bei einer Varizelleninfektion nicht anzuwenden.

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutbildungsstörungen, systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenose.

Wie andere NSAR kann Dexketoprofen die Symptome von Infektionskrankheiten maskieren. In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR eine Verschlechterung von Weichteilinfektionen beschrieben worden. Daher sollte der Patient angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn während der Therapie Anzeichen einer bakteriellen

Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern.

Dexketoprofen-Trometamol kann wie andere NSAR die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird für Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Probleme haben, schwanger zu werden oder sich Untersuchungen zur Fruchtbarkeit unterziehen, sollte erwogen werden, Dexketoprofen-Trometamol abzusetzen. Dexketoprofen sollte während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Jede Ampulle Dexketoprofen Ethypharm Kalceks enthält 200 mg Ethanol 96 %, entsprechend 5 ml Bier oder 2,08 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR):

Nicht zu empfehlende Kombinationen:

- Andere NSAR, einschließlich hoher Salicylat-Dosen (≥ 3 g/Tag): Die gleichzeitige Anwendung verschiedener NSAR kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen.

- Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulanzen wie Warfarin aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Dexketoprofen und der Hemmung der Thrombozytenfunktion sowie der Schädigung der gastroduodenalen Mukosa verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollten eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Heparine: Erhöhtes Blutungsrisiko (aufgrund der Hemmung der Thrombozytenfunktion und der Schädigung der gastroduodenalen Mukosa). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollten eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium (beschrieben für verschiedene NSAR): NSAR erhöhen die Lithiumspiegel im Blut, die toxischen Werte erreichen können (verminderte renale Lithiumausscheidung). Dieser Parameter muss daher zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung und bei Beendigung der Behandlung mit Dexketoprofen kontrolliert werden.
- Methotrexat bei Anwendung hoher Dosen von 15 mg/Woche oder mehr: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen.
- Hydantoine und Sulfonamide: Die toxischen Wirkungen dieser Stoffe können verstärkt werden.

Kombinationen, deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erfordert:

- Diuretika, ACE-Hemmer, Aminoglykosid-Antibiotika und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: Dexketoprofen kann die

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva vermindern. Die gemeinsame Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen und ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aminoglykosid-Antibiotika kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) dazu führen, dass sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert. Dieser Effekt ist in der Regel reversibel. Im Falle einer gemeinsamen Verordnung von Dexketoprofen und einem Diuretikum ist unbedingt sicherzustellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist. Die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

- Methotrexat bei Anwendung niedriger Dosen von weniger als 15 mg/Woche: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen. Wöchentliche Kontrolle des Blutbildes während der ersten Wochen der Kombinationstherapie. Intensivere Überwachung bei Vorliegen auch leichter Nierenfunktionsstörungen und bei älteren Patienten.
- Pentoxifyllin: Erhöhtes Blutungsrisiko. Verstärkte klinische Überwachung und häufigere Überprüfung der Blutungszeit.
- Zidovudin: Aufgrund der Wirkung auf die Retikulozyten besteht ein erhöhtes Risiko für eine toxische Wirkung auf die Erythropoese, wobei eine Woche nach Beginn der NSAR-Behandlung eine schwere Anämie auftreten kann. Daher ist eine Kontrolle des kompletten Blutbildes und der Retikulozytenzahl 1-2 Wochen nach Beginn der NSAR-Behandlung erforderlich.
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoff-

fen erhöhen, indem sie diese aus der Plasmaproteinbindung verdrängen.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Betablocker: Die Behandlung mit einem NSAR kann durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die antihypertensive Wirkung vermindern.
- Ciclosporin und Tacrolimus: NSAR können durch Beeinflussung renaler Prostaglandinwirkungen die Nephrotoxizität verstärken. Während der Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion zu überwachen.
- Thrombolytika: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Probenecid: Die Plasmakonzentration von Dexketoprofen kann ansteigen. Diese Wechselwirkung kann auf eine Hemmung der renalen tubulären Sekretion und der Glucuronidierung zurückgeführt werden und erfordert eine Anpassung der Dexketoprofen-Dosis.
- Herzglykoside: NSAR können den Plasmaspiegel von Herzglykosiden erhöhen.
- Mifepriston: Aufgrund des theoretischen Risikos, dass Prostaglandinsynthetasehemmer die Wirksamkeit von Mifepriston verändern können, sollten NSAR innerhalb von 8-12 Tagen nach der Gabe von Mifepriston nicht angewendet werden.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Chinolonen in Kombination mit NSAR das Risiko für das Auftreten von Krämpfen erhöhen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks ist während des dritten

Schwangerschaftstrimenons und während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich nachteilig auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Das Risiko nimmt wahrscheinlich mit der Dosis und der Dauer der Behandlung zu. Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers vermehrt zu prä- und postimplantativen Verlusten und embryofetaler Letalität führt. Außerdem wurde bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhalten hatten, über erhöhte Inzidenzen von verschiedenen Fehlbildungen einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen berichtet. Dexketoprofen-Trometamol sollte während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich. Wenn Dexketoprofen-Trometamol von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



- Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann
 - die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexketoprofen in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Wie andere NSAR kann die Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird für Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Probleme haben, schwanger zu werden oder sich Untersuchungen zur Fruchtbarkeit unterziehen, sollte erwogen werden, Dexketoprofen-Trometamol abzusetzen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Schwindel oder Schläfrigkeit verursachen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse, bei denen zumindest der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol bestand, sowie die Nebenwirkungen, von de-

nen seit der Markteinführung berichtet wurde, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit: Sehr selten

Neutropenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit: Selten

Kehlkopffödem

Häufigkeit: Sehr selten

Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit: Selten

Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypertriglyzeridämie, Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit: Gelegentlich

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Somnolenz

Häufigkeit: Selten

Parästhesie, Synkope

Augenerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufigkeit: Selten

Tinnitus

Herzkrankungen

Häufigkeit: Selten

Extrasystole, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Hypotonie, Hitzegefühl

Häufigkeit: Selten

Hypertonie, oberflächliche Thrombophlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit: Selten

Bradypnoe

Häufigkeit: Sehr selten

Bronchospasmus, Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit: Häufig

Übelkeit, Erbrechen

Häufigkeit: Gelegentlich

Abdominalschmerz, Dyspepsie, Diarrhö, Obstipation, Hämatemesis, Mundtrockenheit

Häufigkeit: Selten

Peptisches Ulkus, peptisches Ulkus mit Blutung oder peptisches Ulkus mit Perforation (siehe Abschnitt 4.4)

Häufigkeit: Sehr selten

Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit: Selten

Hepatitis, Ikterus

Häufigkeit: Sehr selten

Leberzellschädigung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit: Gelegentlich

Dermatitis, Pruritus, Ausschlag, vermehrtes Schwitzen

Häufigkeit: Selten

Urtikaria, Akne

Häufigkeit: Sehr selten

Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Gesichtsoedem, Lichtempfindlichkeitsreaktion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit: Selten

Muskelsteifheit, Gelenksteife, Muskelkrampf, Rückenschmerzen

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit: Selten

Akutes Nierenversagen, Polyurie, Nierenschmerz, Ketonurie, Proteinurie

Häufigkeit: Sehr selten

Nephritis oder nephrotisches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit: Selten

Menstruationsstörung, Prostataerkrankung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit: Häufig

Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle einschließlich Entzündung, blaue Flecken oder Blutung

Häufigkeit: Gelegentlich

Fieber, Ermüdung, Schmerz, Kältegefühl

Häufigkeit: Selten

Schüttelfrost, peripheres Ödem

Untersuchungen

Häufigkeit: Selten

Anormaler Leberfunktionstest

Gastrointestinal: Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal tödlich verlaufen, besonders bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzerativer Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Wie bei anderen NSAR können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Aseptische Meningitis, die insbesondere bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses oder Mischkollagenose vorkommen kann; sowie hämatologische Reaktionen (Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, selten Agranulozytose und Knochenmarkshypoplasie).

Sehr selten bullöse Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Bei vergleichbaren Arzneimitteln traten gastrointestinale (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abdominalschmerzen) und neurologische Störungen (Schläfrigkeit, Schwindel, Desorientierung, Kopfschmerzen) auf.

Im Falle einer versehentlichen oder übermäßigen Anwendung sollte eine sofortige symptomatische Therapie entsprechend der klinischen Verfassung des Patienten eingeleitet werden. Dexketoprofen-Trometamol ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate
ATC-Code: M01AE17

Dexketoprofen-Trometamol ist das Tromethaminsalz der S-(+)-2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure, ein analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch wirkendes Arzneimittel, das zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika der Propionsäure-Derivate gehört.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus nichtsteroidaler Antirheumatika beruht auf der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Cyclooxygenase-Systems. Insbesondere erfolgt eine Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in die zyklischen Endoperoxide PGG₂ und PGH₂, aus denen die Prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂α und PGD₂ sowie Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxane (TxA₂ und TxB₂) gebildet werden. Darüber hinaus kann die Hemmung der Prostaglandinsynthese andere Entzündungsmediatoren wie z. B. Kinine beeinflussen und auf diese Weise eine indirekte Wirkung erzeugen, die additiv zur direkten Wirkung wäre.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Tieren und Menschen wurde gezeigt, dass Dexketoprofen die Aktivitäten von COX-1 und COX-2 hemmt.

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an verschiedenen Schmerzmodellen zeigten, dass Dexketoprofen-Trometamol eine effektive analgetische Aktivität besitzt.

Die analgetische Wirksamkeit von intramuskulär und intravenös angewendetem Dexketoprofen-Trometamol bei mäßigen bis starken Schmerzen wurde sowohl an verschiedenen chirurgischen Schmerzmodellen (orthopädische und gynäkologische/abdominale Eingriffe) als auch bei Schmerzen des Bewegungsapparates (Modell der akuten Rückenschmerzen) und bei Nierenkolik untersucht.

In den durchgeführten Studien trat die analgetische Wirkung rasch ein und erreichte innerhalb von 45 Minuten den maximalen schmerzstillenden Effekt. Die Dauer der analgetischen Wirkung nach Gabe von 50 mg Dexketoprofen beträgt üblicherweise 8 Stunden.

Klinische Studien zur postoperativen Schmerzbehandlung haben gezeigt, dass Dexketoprofen bei Anwendung in Kombination mit Opioiden den Opioidbedarf signifikant vermindert. In postoperativen Schmerzstudien, bei denen die Patienten über ein patientengesteuertes Gerät Morphin erhielten, benötigten die mit Dexketoprofen behandelten Patienten signifikant weniger Morphin (30-45 % weniger) als die Patienten in der Placebogruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol beim Menschen werden die Spitzenkonzentrationen nach durchschnittlich 20 Minuten (Spanne von 10 bis 45 min) erreicht. Für Einzeldosen von 25 bis 50 mg ist die Fläche unter der Kurve (AUC) sowohl bei intramuskulärer als

auch intravenöser Anwendung dosisproportional.

Verteilung

Wie bei anderen Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung (99 %) liegt das mittlere Verteilungsvolumen unter 0,25 l/kg. Die Verteilungshalbwertszeit betrug ca. 0,35 Stunden und die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 1 und 2,7 Stunden.

In pharmakokinetischen Studien mit mehrfacher Anwendung wurde festgestellt, dass sich die Werte für C_{max} und AUC nach der letzten intramuskulären oder intravenösen Gabe des Arzneimittels nicht von denen nach Einmaldosierung unterscheiden. Dies weist darauf hin, dass keine Akkumulation des Arzneimittels stattfindet.

Biotransformation und Elimination

Nach Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol wird im Harn nur das S-(+)-Enantiomer gefunden, was zeigt, dass beim Menschen keine Inversion in das R-(-)-Enantiomer erfolgt.

Die Elimination von Dexketoprofen erfolgt hauptsächlich durch Glucuronidierung und anschließende renale Ausscheidung.

Ältere Patienten

Bei gesunden älteren Probanden (ab 65 Jahren) war die Exposition nach einmaliger und wiederholter oraler Anwendung signifikant größer als bei jungen Probanden (bis zu 55 %), während Spitzenkonzentrationen und die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit war nach einmaliger und wiederholter Anwendung verlängert (bis zu 48 %) und die scheinbare Gesamt-Clearance vermindert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität sowie zur

Immunpharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen zusätzlich zu den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation erwähnten Risiken erkennen. Die Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen und Affen ergaben für die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), einen Wert von 3 mg/kg/Tag. Als Hauptnebenwirkungen nach Verabreichung hoher Dosen wurden gastrointestinale Erosionen und Ulzera beobachtet, die sich dosisabhängig entwickelten.

Wie für die gesamte pharmakologische Klasse der NSAR bekannt, kann auch Dexketoprofen-Trometamol in Tiermodellen Veränderungen der embryofetalen Überlebensrate hervorrufen, sowohl indirekt über die gastrointestinale Toxizität bei den trächtigen Muttertieren als auch direkt durch die Wirkung auf die fetale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Ethanol 96 %
Natriumhydroxid (zur pH-Werteinstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks darf nicht in kleinen Volumina (z. B. in einer Spritze) mit Lösungen gemischt werden, die Dopamin, Promethazin, Pentazocin, Pethidin oder Hydroxyzin enthalten, da dies eine Präzipitation der Lösung bewirkt.

Die gemäß Abschnitt 6.6 hergestellten verdünnten Infusionslösungen dürfen nicht mit Promethazin oder Pentazocin gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufge-

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks 50 mg Injektions-/Infusionslösung



fürten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %), Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) und Ringer-Laktat-Lösung wurde bei 25 °C und bei 2 bis 8 °C über 18 Stunden nachgewiesen, sofern die Lösung ausreichend vor natürlichem Tageslicht geschützt wird.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei Öffnen / Rekonstitution / Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen zu 2 ml aus bernsteinfarbenem Glas Typ I.

Packungsgrößen:

1, 5, 6, 10, 25 oder 100 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dexketoprofen Ethypharm Kal-

ceks ist, wenn es in kleinen Volumina gemischt wird (z. B. in einer Spritze), kompatibel mit Injektionslösungen von Heparin, Lidocain, Morphin und Theophyllin.

Für die Anwendung als intravenöse Infusion wird der Inhalt einer Ampulle (2 ml) Dexketoprofen Ethypharm Kalceks mit 30 bis 100 ml einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %), Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) oder Ringer-Laktat-Lösung verdünnt. Die Lösung muss unter aseptischen Bedingungen verdünnt und vor natürlichem Tageslicht geschützt werden (siehe auch Abschnitt 6.3).

Die verdünnte Lösung ist eine klare Lösung.

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks verdünnt mit 100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung hat sich als kompatibel mit den folgenden Arzneimitteln erwiesen: Dopamin, Heparin, Hydroxyzin, Lidocain, Morphin, Pethidin und Theophyllin.

Der Wirkstoff wird nicht adsorbiert, wenn verdünnte Infusionslösungen von Dexketoprofen Ethypharm Kalceks in Kunststoffbeutel oder Applikationshilfen aus Ethylenvinylacetat (EVA), Cellulosepropionat (CP), Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) oder Polyvinylchlorid (PVC) aufbewahrt werden.

Dexketoprofen Ethypharm Kalceks ist zur einmaligen Anwendung bestimmt; Reste sind zu verwerfen.

Vor der Anwendung ist die Lösung in Augenschein zu nehmen, um zu prüfen, dass sie klar und farblos ist. Bei Vorhandensein von Schwebstoffen darf die Lösung nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 53
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: +49 (0) 30 634 99 393
Fax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201772.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.07.2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig