1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sympal 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält: 25 mg Dexketoprofen als Dexketoprofen-Trometamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde Filmtabletten mit Bruchkerbe und gewölbten Oberflächen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates, Regelschmerzen, Zahnschmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Entsprechend der Art und der Intensität des Schmerzes beträgt die empfohlene Dosis 12,5 mg (eine halbe Tablette) alle 4 – 6 Stunden oder 25 mg alle 8 Stunden. Die tägliche Gesamtdosis sollte 75 mg nicht überschreiten.

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

Dexketoprofen ist nicht für eine Langzeittherapie vorgesehen; die Behandlung ist auf die Zeit zu begrenzen, in der die Symptome auftreten.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten wird empfohlen, die Behandlung im unteren Dosierungsbereich (50 mg Tagesgesamtdosis) zu beginnen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis auf die allgemein übliche Dosis erhöht werden.

Leberinsuffizienz

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz sollten die Behandlung mit einer geringeren Dosis beginnen (50 mg Tagesgesamtdosis) und sollten streng überwacht werden. Dexketoprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz.

Niereninsuffizienz

Die Anfangsdosis bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 – 89 ml/min) sollte auf eine Tagesgesamtdosis von 50 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.4). Dexketoprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Dexketoprofen bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Da demnach die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen sind, darf das Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Resorptionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Deshalb wird empfohlen, bei akuten Schmerzen die Filmtabletten mindestens 30 Minuten vor den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Dexketoprofen darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten, bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis auslösen oder Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme verursachen
- bei bekannten fotoallergischen oder fototoxischen Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten

- bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Behandlung in der Anamnese
- bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera/gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen in der Anamnese
- bei Patienten mit chronischer Dyspepsie
- bei Patienten mit anderen aktiven Blutungen oder Blutungsstörungen
- bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz
- bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min)
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 10 – 15)
- bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder anderen Koagulopathien
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (hervorgerufen z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- im dritten Trimenon der Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtig anwenden bei Patienten mit Allergien in der Anamnese.

Die gleichzeitige Anwendung von Dexketoprofen 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 erhalten, Blutungen oder Ulzera auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

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

Ältere Menschen: Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigstmöglichen Dosis beginnen.

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 zu gewährleisten.

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes kontrolliert werden, insbesondere auf gastrointestinale Blutungen.

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

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

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

Zu Vorsicht sollte Patienten geraten werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko von Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Renale Sicherheit

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

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

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

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Wie andere NSAR kann Dexketoprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Werte für AST und ALT bewirken. Steigen diese Werte deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden.

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der 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. Besondere Vorsicht ist angezeigt 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, da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

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. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Dexketoprofen auszuschließen.

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

Bei mit Dexketoprofen behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

Alle nicht-selektiven NSAR können durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Plättchenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Daher wird die Anwendung von Dexketoprofen bei Patienten, die eine andere die Blutgerinnung störende Therapie erhalten, wie Warfarin oder andere Cumarine oder Heparine, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauffunktion (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. Die Behandlung sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgebrochen werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Dexketoprofen kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn dieses Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

In Ausnahmefällen können schwere Haut- und Weichteilinfektionen durch Varizellen verursacht werden. Es kann bislang nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR eine Rolle bei der Verschlechterung dieser Infektionen spielen. Daher wird empfohlen, Dexketoprofen bei einer Varizellen-Infektion nicht anzuwenden.

Weitere Informationen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit

- einer angeborenen 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. anaphylaktischer Schock) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn erste Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach einer Einnahme von Dexketoprofen auftreten. 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).

Dexketoprofen sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutbildungsstörungen, systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen.

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

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Nicht empfehlenswerte Kombinationen:

- Andere NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) und hohe Salicylat-Dosen (≥ 3 g/Tag): Die gleichzeitige Gabe verschiedener NSAR kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen.
- Antikoagulanzien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin durch die hohe Plasmaeiweißbindung von Dexketoprofen, Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Heparine: Erhöhtes Blutungsrisiko (durch Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Kortikosteroide: Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium (beschrieben für verschiedene NSAR): NSAR erhöhen die Lithiumspiegel im Blut, die toxische Werte erreichen können (verminderte renale Lithiumausscheidung). Dieser Parameter muss daher zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung und bei Beendigung der Behandlung mit Dexketoprofen-Trometamol kontrolliert werden.
- Methotrexat bei Anwendung hoher Dosen von 15 mg/Woche und 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 erhöht werden.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:

- Diuretika, ACE-Hemmer, Aminoglykosid-Antibiotika und Angiotensin-II-Antagonisten: Dexketoprofen kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva vermindern. Die gemeinsame Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen und ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Aminoglykosid-Antibiotika kann bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) dazu führen, dass sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert. Dieser Effekt ist in der Regel reversibel. Im Falle einer gemeinsamen Verordnung von Dexketoprofen-Trometamol und einem Diuretikum darf der Patient nicht hypovolämisch sein, und die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").
- Methotrexat bei der 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: Eine Woche nach Beginn der NSAR-Behandlung kann eine schwere Anämie durch toxische Wirkung des Zidovudins auf die Erythropoese auftreten. Daher ist eine Kontrolle des kompletten Blutbildes und des Retikulozytenwertes 1 – 2 Wochen nach Beginn der NSAR-Behandlung notwendig.
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen, indem sie diese aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Betarezeptorenblocker: Die Behandlung mit NSAR kann durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die antihypertensive Wirkung vermindern.
- Ciclosporin und Tacrolimus: Durch Beeinflussung renaler Prostaglandin-Wirkungen kann die Nephrotoxizität verstärkt werden. 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-Trometamol-Dosis.
- Herzglykoside: NSAR können den Plasmaspiegel der Herzglykoside erhöhen.
- Mifepriston: Es besteht das theoretische Risiko, dass Prostaglandin-Synthesehemmer die Wirkung von Mifepriston verändern können. Begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass die Anwendung von NSAR am Tag der Prostaglandingabe weder die Wirkung von Mifepriston oder des Prostaglandins im Hinblick auf Zervixreifung oder Uteruskontraktilität noch die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs beeinflusst.
- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Chinolonen in Kombination mit NSAR das Risiko für das Auftreten von Krämpfen erhöhen.
- Tenofovir: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann Harnstoff-Stickstoff- und Kreatinin-Laborparameter erhöhen. Um eine mögliche gemeinsame Beeinflussung der Nierenfunktion gering zu halten, muss die Nierenfunktion überwacht werden.
- Deferasirox: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann das Risiko für gastrointestinale Toxizität erhöhen. Engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.
- Pemetrexed: Durch gemeinsame Anwendung mit NSAR kann die Elimination von Pemetrexed vermindert werden. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn höhere NSAR-Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die Anwendung von NSAR in der Zeit von 2 Tagen vor bis 2 Tagen nach Pemetrexed-Anwendung vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dexketoprofen ist während des dritten Schwangerschaftstrimenons und während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantativem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhielten. Nichtsdestotrotz haben Studien an Tieren keine Reproduktionstoxizität von Dexketoprofen gezeigt (siehe 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dexketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Dexketoprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Dexketoprofen bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Dexketoprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Dexketoprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandin-Synthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
    - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);

- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexketoprofen beim Menschen mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Sympal ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Dexketoprofen kann, wie die Anwendung anderer NSAR, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Dexketoprofen in Betracht gezogen werden.

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

Dexketoprofen kann Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen oder Schläfrigkeit verursachen. In diesen Fällen können die Reaktionsfähigkeit, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse, bei denen zumindest der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Einnahme von Dexketoprofen bestand, sowie die Nebenwirkungen, von denen seit der Markteinführung von Dexketoprofen Filmtabletten berichtet wurde, sind, geordnet nach Organsystemklassen und Häufigkeit, nachfolgend aufgelistet:

SYSTEMORGANKLASSE	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				Neutropenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Kehlkopfödem	anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Angst			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel/ Benommenheit, Schläfrigkeit	Parästhesie, Synkope		
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		Tinnitus	
Herzerkrankungen		Palpitationen		Tachykardie	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen		Flush	Hypertonie	Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bradypnoe	Bronchospasmus, Dyspnoe	

SYSTEMORGANKLASSE	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 Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und/oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie	Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit, Blähungen	Peptisches Ulkus, Blutung oder Perforation eines peptischen Ulkus' (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			hepatozelluläre Schädigung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebe		Ausschlag	Urtikaria, Akne, vermehrtes Schwitzen	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Angioödem, Gesichtsödem, Photosensibilität, Pruritus	Fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			akutes Nierenversagen, Polyurie	Nephritis oder nephrotisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörung, Störung der Prostatafunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Schmerzen, Asthenie, Schüttelfrost, Unwohlsein	periphere Ödeme		
Untersuchungen			Anormale Werte bei Leberfunktionstest		

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal tödlich verlaufen, besonders bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Nach Anwendung sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und die Verschlimmerung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie wurde über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Wie bei anderen NSAR können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Aseptische Meningitis, die insbesondere bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenosen vorkommen kann, 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. Herzinfarkt 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, Bauchschmerzen) und neurologische Störungen (Schläfrigkeit, Schwindel, Desorientierung, Kopfschmerzen) auf.

Im Falle einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung sollte eine sofortige symptomatische Therapie entsprechend der klinischen Verfassung des Patienten eingeleitet werden. Wenn von einem Erwachsenen oder einem Kind mehr als 5 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurden, sollte innerhalb einer Stunde Aktivkohle gegeben werden.

Dexketoprofen ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Propionsäurederivate; ATC-Code: M01AE17

Dexketoprofen-Trometamol ist das Trometamolsalz der S-(+)-2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure, ein analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch wirkender Stoff, der zur Gruppe der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika gehört (ATC-Code: M01AE).

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika beruht auf der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Cyclooxygenase-Systems. Insbesondere erfolgt eine Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in die zyklischen Endoperoxide PGG_2 und PGH_2, aus denen die Prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 und auch Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxane (TxA_2 und TxB_2) gebildet werden. Außerdem kann die Prostaglandinsynthesehemmung andere Entzündungsmediatoren, beispielsweise die Kinine, beeinflussen und auf diese Weise eine indirekte Wirkung hervorrufen, die additiv zur direkten Wirkung wäre.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Tieren und Menschen wurde gezeigt, dass Dexketoprofen-Trometamol die Cyclooxygenase-Isoenzyme COX-1 und COX-2 hemmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an verschiedenen Schmerzmodellen zeigten, dass Dexketoprofen eine effektive analgetische Wirkung besitzt. Bei verschiedenen Studien trat die analgetische Wirkung 30 Minuten nach der Einnahme ein. Die Dauer der analgetischen Wirkung betrug 4 – 6 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Dexketoprofen-Trometamol beim Menschen wird C_{max} nach durchschnittlich 30 Minuten (15 – 60 min) erreicht.

Wenn Dexketoprofen zusammen mit der Nahrung aufgenommen wird, verändern sich die AUC-Werte nicht, jedoch sinken die C_{max}-Werte und die Resorptionsgeschwindigkeit ist verringert (vergrößerte t_{max}).

Verteilung

Die Verteilungs- und die Eliminationshalbwertszeit für Dexketoprofen beträgt 0,35 bzw. 1,65 Stunden. Wie bei anderen Stoffen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung (99 %) liegt das mittlere Verteilungsvolumen unter 0,25 l/kg.

In pharmakokinetischen Studien mit mehrfacher Verabreichung wurde gezeigt, dass die AUC-Werte nach der letzten Gabe des Arzneimittels nicht größer waren als nach Einmaldosierung, eine Akkumulation also nicht stattfindet.

Biotransformation und Elimination

Nach Verabreichung von Dexketoprofen-Trometamol wird im Harn nur das S-(+)-Enantiomer gefunden, woraus geschlossen werden kann, dass beim Menschen keine Inversion in das R-(-)-Enantiomer erfolgt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Immunpharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. 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, der doppelt so hoch war wie die empfohlene maximale Dosis für Menschen. Beim Affen wurden als Hauptnebenwirkungen nach Verabreichung höherer Dosen Blut in den Fäzes, verringerte Gewichtszunahme und, bei der höchsten Dosis, erosive gastrointestinale Läsionen beobachtet. Diese Effekte traten bei Dosen auf, die einer 14- bis 18-fach höheren Exposition als der empfohlenen maximalen Dosis für Menschen entsprechen.

Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf ein kanzerogenes Potenzial vor.

Wie es für die gesamte Arzneimittelklasse der NSAR bekannt ist, kann auch Dexketoprofen das embryo-fetale Überleben in Tiermodellen beeinflussen, zum einen indirekt durch die gastrointestinale Toxizität bei Schwangeren, zum anderen direkt durch Störung der fetalen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Glyceroldistearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Trockenlack, bestehend aus:
- Hypromellose
- Titandioxid
- Macrogol 6000

Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-Aluminium-Blister: 2 Jahre

Aclar-Aluminium-Blister und Aluminium-Aluminium-Blister: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC-Aluminium-Blister: Nicht über 30 °C lagern. Zum Schutz vor Licht den Blister in der Faltschachtel aufbewahren.

Aclar-Aluminium-Blister und Aluminium-Aluminium-Blister: Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind verpackt in PVC-Aluminium-Blistern oder Aclar-Aluminium-Blistern oder Aluminium-Aluminium-Blistern.

Packung mit 10 Filmtabletten (N1)
Packung mit 30 Filmtabletten (N2)
Packung mit 50 Filmtabletten (N3)
Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707 - 0 (Zentrale)
Fax: (030) 6707 - 2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41690.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.03.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig