

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kettese 12,5 mg filmsko obložene tablete

Kettese 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje: 12,5 mg ali 25 mg deksketoprofena v obliki trometamolijevega deksketoprofenata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Kettese 12,5 mg: bela, okrogla filmsko obložena tableta.

Kettese 25 mg: bela, okrogla, filmsko obložena tableta.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin, npr. skeletno-mišičnih bolečin, dismenoreje, zobobola.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen odmerek je običajno 12,5 mg na 4 do 6 ur ali 25 mg na 8 ur, odvisno od narave in izrazitosti bolečine. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 75 mg.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

Tablete Kettese niso namenjene za dolgotrajno uporabo in zdravljenje mora biti omejeno na simptomatsko obdobje.

Starejši

Pri starejših bolnikih je zdravljenje priporočljivo začeti na spodnjem koncu odmernega območja (celotni dnevni odmerek 50 mg). Šele ko se prepričate, da je splošno prenašanje zdravila dobro, lahko odmerjanje povečate do tistega, ki je priporočeno za splošno populacijo.

Moteno delovanje jeter

Bolnike z blago do zmerno motenim delovanjem jeter začnite zdraviti z manjšimi odmerki (celotni dnevni odmerek 50 mg) in jih natančno nadzirajte. Tablet Kettese ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo motenim delovanjem jeter.

Moteno delovanje ledvic

Bolnikom z blago okvarjenim delovanjem ledvic začetni odmerek zmanjšajte tako, da bo celotni dnevni odmerek 50 mg (očistek kreatinina 60 – 89 ml/min) (glejte poglavje 4.4). Tablet Kettese ne smete uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \leq 59 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zdravilo Kettese pri otrocih in mladostnikih ni bilo raziskano. Zato njegova varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih nista bili ugotovljeni in zdravila otroci in mladostniki ne smejo uporabljati.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti z dovolj tekočine (npr. enim kozarcem vode). Sočasno zaužitje s hrano upočasni hitrost absorpcije zdravila (glejte Farmakokinetične lastnosti), zato je zdravilo v primeru akutnih bolečin priporočljivo vzeti vsaj 30 minut pred jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Tablet Kettese ne smete uporabiti pri:

- bolnikih, preobčutljivih na učinkovino, katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- bolnikih, pri katerih snovi s podobnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kislina ali druga NSAID) sprožijo napade astme, bronhospazem, akutni rinitis ali povzročijo nosne polipe, urtikarijo ali angionevrotični edem.
- znane fotoalergične ali fototoksične reakcije med zdravljenjem s ketoprofenom ali fibrati.
- bolnikih z anemnezo krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezanih s predhodnim zdravljenjem z NSAID.
- bolnikih z aktivno želodčno razjedo/krvavitvijo v prebavilih ali krvavitvijo v prebavilih, razjedo ali perforacijo v anamnezi.
- bolnikih s kronično dispepsijo.
- bolnikih, ki imajo druge aktivne krvavitve ali motnje hemostaze.
- bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom.
- bolnikih s hudim srčnim popuščanjem.
- bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \leq 59 ml/min).
- bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (po Child-Pughovi lestvici 10 – 15 točk).
- bolnikih s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami koagulacije.
- bolnikih s hudo dehidracijo (zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnim vnosom tekočine).
- med tretjim trimesestrom nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z anamnezo alergijskih motenj je treba to zdravilo uporabljati previdno.

Sočasne uporabe zdravila Kettese skupaj z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno zdravljenje za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2. in tveganje za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Gastrointestinalna varnost

Pri uporabi vseh NSAID so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o pojavu krvavitev v prebavilih, pojavu razjed ali perforacij, ki so lahko smrtno, z ali brez opozorilnih simptomov in resnih gastrointestinalnih obolenj v anamnezi. Kadar se krvavitve v prebavilih ali razjede pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Kettese, je treba z zdravljenjem prenehati.

Tveganje za pojav krvavitev v prebavilih, razjed ali perforacij se pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje s povečevanjem odmerkov NSAID, še zlasti, če je pri tem prisotna tudi

krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih.

Pri starejših bolnikih je pogostnost pojavljanja neželenih reakcij na NSAID, še posebno krvavitev v prebavilih in perforacij, ki so lahko smrtne, povečana (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najnižjim odmerkom, ki je na voljo.

Tako kot velja za vsa NSAID, se je treba natančno pozanimati o morebitni anamnezi ezofagitisa, gastritisa in/ali peptičnega ulkusa, da bi pred začetkom zdravljenja z deksketoprofenom lahko poskrbeli za njihovo popolno ozdravitev. Bolnike z gastrointestinalnimi simptomi ali anamnezo gastrointestinalne bolezni je treba nadzirati glede prebavnih motenj, zlasti krvavitev v prebavila.

NSAID je treba previdno dajati bolnikom, ki so v preteklosti imeli obolenja prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker lahko pride do poslabšanja njihovega stanja ali pa ponovnega pojava bolezni (glejte poglavje 4.8).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostolom ali zaviralci protonске črpalke), prav tako pa tudi pri bolnikih, ki morajo sočasno jemati majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, pri katerih obstaja verjetnost, da bi lahko povečala tveganje za pojav škodljivih učinkov v prebavilih (glejte spodaj in pa poglavje 4.5).

Bolniki, pri katerih je v preteklosti prišlo do pojava škodljivih učinkov v prebavilih, še posebno če gre za starejše bolnike, morajo poročati o pojavu vsakega nenavadnega simptoma v trebušni votlini (še posebno o krvavitvah v prebavilih), še zlasti v začetnih obdobjih zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi lahko povečala tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi kot na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, ali sredstva, ki zaviralno delujejo na krvne ploščice, kot je na primer acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Varnost ledvic

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri teh bolnikih lahko NSAID poslabšajo delovanje ledvic, povzročijo zastajanje tekočine in nastanek edemov. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, ali pri bolnikih, pri katerih bi se lahko razvila hipovolemija, saj obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost.

Med zdravljenjem je potrebno zagotoviti ustrezen vnos tekočine tako, da preprečimo dehidracijo in s tem povezano morebitno povečano ledvično toksičnost.

Kot vsa nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi to zdravilo zviša dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Tako kot pri drugih zaviralcih sinteze prostaglandinov se lahko pojavlja neželena delovanje na ledvice, ki vodi v glomerulni nefritis, intersticijski nefritis, ledvična papilarna nekroza, nefrotski sindrom ali akutna odpoved ledvic.

Praviloma so starejši bolniki bolj nagnjeni k motnjam delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Varnost jeter

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči rahlo zvišanje nekaterih jetrnih parametrov in tudi pomembno zvišanje SGOT in SGPT. V primeru pomembnega zvišanja takšnih parametrov je treba zdravljenje prekiniti.

Praviloma so starejši bolniki bolj nagnjeni k motnjam delovanja jeter (glejte poglavje 4.2).

Kardiovaskularna in cerebrovaskularna varnost

Ustrezno spremljanje in svetovanje sta potrebna pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmerne srčnega popuščanja. V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi NSAID

so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z anamnezo bolezni srca, predvsem tistih s predhodnimi epizodami srčnega popuščanja, saj obstaja povečano tveganje sprožitve srčnega popuščanja.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (na primer miokardni infarkt ali možganska kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili to tveganje za deksketoprofen.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z deksketoprofenom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna tudi pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilno bolezen (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Vsa neselektivna NSAID lahko zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve preko zavrtja sinteze prostaglandinov. Zato uporaba deksketoprofena ni priporočljiva pri bolnikih, ki prejemajo drugo terapijo z vplivom na hemostazo, npr. varfarin ali druge kumarine ali heparine (glejte poglavje 4.5). Praviloma so starejši bolniki bolj nagnjeni k motnjam v srčno-žilnem delovanju (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

V povezavi z uporabo NSAID so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah (nekatero od njih so bile smrtne), vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov začnejo pojavljati v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Ketesse je treba prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, pojava poškodb na sluznicah, ali kateregakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Drugi podatki

Posebna previdnost je potrebna pri:

- kongestivnih motnjah presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- dehidraciji
- takoj po večji operaciji.

Če zdravnik meni, da je dolgoročno zdravljenje z deksketoprofenom potrebno, je potrebno tudi redno preverjanje jetrnega in ledvičnega delovanja ter števila krvnih celic.

Zelo redko so bile opažene hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktičen šok). Zdravljenje z zdravilom Ketesse se mora prekiniti ob prvem pojavu hudih znakov preobčutljivosti. Odvisno od simptomov so potrebni ustrezni medicinski postopki, ki jih vpelje zdravnik specialist.

Pri bolnikih z astmo v povezavi s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom in/ali nosnimi polipi, se alergične reakcije po jemanju acetisalicilne kisline in/ali NSAID pojavijo pogosteje kot pri ostalih bolnikih. Uporaba teh zdravil lahko povzroči astmatičen napad ali bronhospazem, zlasti pri bolnikih alergičnih na acetilsalicilno kislino ali NSAID (glejte poglavje 4.3).

Izjemoma so lahko norice povzročitelj resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkiv. Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh infekcij. Zato je priporočljivo, da se uporabi zdravila Ketesse v primeru noric izognemo. Zdravilo Ketesse je potrebno jemati s previdnostjo pri bolnikih s hematopoetskimi motnjami, sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano vezivno tkivno boleznijo.

Tako kot druga NSAID lahko tudi deksketoprofen prikrije simptome infekcijskih bolezni.

Pediatrična populacija

Varna uporaba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Naslednja medsebojna delovanja veljajo za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) na splošno:

Nepriporočljive kombinacije:

- Druga NSAID (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2) in veliki odmerki salicilatov (≥ 3 g/dan): hkratna uporaba več NSAID lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.
- Antikoagulansi: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulansov, kot je na primer varfarin (glejte poglavje 4.4), zaradi visoke stopnje vezave deksketoprofena na beljakovine v plazmi, zaradi zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in nadziranje laboratorijskih vrednosti.
- Heparini: večje tveganje za krvavitve (zaradi zavrtja delovanja trombocitov in okvare gastroduodenalne sluznice). Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in nadziranje laboratorijskih vrednosti.
- Kortikosteroidi: obstaja povečano tveganje za pojav razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Litij: NSAID zvišajo koncentracijo litija v krvi, ki lahko doseže toksične vrednosti (zmanjšano izločanje litija preko ledvic). Ta parameter zato zahteva spremljanje med uvedbo, prilagajanjem in prenehanjem zdravljenja z deksketoprofenom.
- Metotreksat, uporabljen v velikih odmerkih, 15 mg/teden ali več: večja hematotoksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno.
- Hidantoini in sulfonamidi: toksični učinki teh snovi se lahko povečajo.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

- Diuretiki, zaviralci ACE, antibakterijski aminoglikozidi in antagonisti receptorjev angiotenzina II: deksketoprofen lahko zmanjša učinek diuretikov in antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba snovi, ki zavirajo ciklooksigenazo, zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali antibakterijskih aminoglikozidov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslabšanje je ponavadi reverzibilno. Med kombinirano uporabo deksketoprofena in diuretikov je nujno treba zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika; na začetku zdravljenja je treba nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- Metotreksat, uporabljen v nizkih odmerkih, manj kot 15 mg/teden: večja hematotoksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno. Tedensko spremljanje krvne slike v prvih tednih uporabe kombinacije. Intenzivnejše nadziranje, če je delovanje ledvic blago prizadeto, in intenzivnejše nadziranje pri starejših.
- Pentoksifilin: večje tveganje za krvavitve. Povečajte klinično nadziranje in pogosteje preverjajte čas krvavitve.
- Zidovudin: tveganje za večje toksično delovanje na rdeče celice zaradi vpliva na retikulocite, s hudo anemijo, ki se pojavi en teden po začetku uporabe NSAID. En do dva tedna po začetku zdravljenja z NSAID preverite celotno krvno sliko in število retikulocitov.
- Sulfonilsečnine: NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin, ker jih izpodrinejo z vezavnih mest na beljakovinah v plazmi.

Kombinacije, na katere je treba paziti:

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zdravljenje z NSAID lahko zavre sintezo prostaglandinov in tako zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev beta.
- Ciklosporin in takrolimus: NSAID lahko z učinki na ledvice, posredovanimi prek prostaglandinov, povečajo nefrotoksičnost. Med kombiniranim zdravljenjem je treba preverjati delovanje ledvic.
- Trombolitiki: večje tveganje za krvavitve.
- Zdravila z zaviralnim učinkom na krvne ploščice in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Probenecid: koncentracija deksketoprofena v plazmi se lahko poveča; ta interakcija je lahko posledica zaviralnega delovanja na mestu ledvične tubulne sekrecije in na glukuronokonjugacijo ter zahteva prilagoditev odmerka deksketoprofena.
- Srčni glikozidi: NSAID lahko zvišajo koncentracijo glikozidov v plazmi.
- Mifepriston: obstaja teoretično tveganje, da bi zaviralci prostaglandinske sinteze lahko spremenili učinkovitost mifepristona. Maloštevni podatki kažejo, da jemanje NSAID skupaj s prostaglandini v istem dnevu ne vpliva neugodno na učinkovitost mifepristona ali prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenje maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- Kinolonski antibiotiki: Podatki pri živalih kažejo, da lahko veliki odmerki kinolonov v kombinaciji z NSAID povečajo tveganje za konvulzije.
- Tenofovir: sočasno jemanje z NSAID lahko poveča koncentracijo sečnine in kreatinina v plazmi, delovanje ledvic je potrebno spremljati, da lahko nadzorujemo morebiten sinergističen učinek na njihovo delovanje.
- Deferasiroks: sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost. V primeru uporabe defasiroksa v kombinaciji s temi spojinami je potrebno skrbno klinično spremljanje.
- Pemetreksed: sočasno jemanje z NSAID lahko zmanjša izločanje pemetrekseda, zato je potrebna previdnost pri jemanju visokih odmerkov NSAID. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina 45 - 79 ml/min), se je potrebno sočasnemu dajanju pemetrekseda in NSAID izogniti 2 dni pred dajanjem pemetrekseda ter še 2 dni po dajanju pemetrekseda.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tablete Kettese so kontraindicirane med tretjim trimestrom nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških raziskav zbujajo zaskrbljenost glede povečanega tveganja, da pride do splava in malformacij srca ter do gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Skupno tveganje za to, da pride do kardiovaskularnih malformacij, se je od manj kot 1% povečalo na približno 1,5%. Tveganje naj bi se domnevno povečevalo s povečevanjem odmerka in s trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je izkazalo, da ima dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov za posledico povečano pogostnost izgube pred- in po-implantatov in povečanje smrtnosti zarodkov oziroma plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so jim v obdobju organogeneze dajali zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečani pogostnosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendarle pa v raziskavah deksketoprofena pri živalih niso ugotovili škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte 5.3). Med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti se deksketoprofen ne sme dajati, razen če to ni nedvomno potrebno. Če deksketoprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Med tretjim trimesečjem nosečnosti lahko zaviralci sinteze prostaglandinov vplivajo na plod tako, da:

- zavrejo delovanje kardiopulmonarnega sistema (prezgodnje zaprtje ductusa arteriosusa in s tem povzročijo pljučno hipertenzijo)
- zavrejo delovanje plodovih ledvic ter tako povzročijo odpoved ledvic z oligohidramnijo

Ob koncu nosečnosti lahko vplivajo na mater in novorojenčka:

- z možnim podaljšanjem krvavenja, anti-agregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih
- preprečijo krčenje maternice in odložijo porod

Dojenje

Ni znano, ali se deksketoprofen izloča v materino mleko. Zdravilo Ketesse je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Tako kot druga nesteroidna NSAID lahko zdravilo Ketesse poslabša plodnost žensk in ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je potrebno premisliti o prenehanju zdravljenja z deksketoprofenom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tablete Ketesse lahko povzročijo omotico, motnje vida ali dremavost. V teh primerih je zmožnost odzivanja in aktivne udeležbe v prometu ter upravljanja strojev poslabšana.

4.8 Neželeni učinki

V tabeli so navedeni neželeni dogodki, za katere je bilo v kliničnih preskušanjih opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani z deksketoprofenom, ter neželeni učinki, opisani v obdobju uporabe tablet Ketesse po prihodu na trg. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti.

ORGANSKI SISTEM	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	---	---	---	nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	---	---	laringealen edem	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom
Presnovne in prehranske motnje	---	---	anoreksija	---
Psihiatrične motnje	---	nespečnost, anksioznost	---	---
Bolezni živčevja	---	glavobol, omotica, zaspanost	parestezije, sinkopa	---
Očesne bolezni	---	---	---	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	---	vrtočlavlava	---	tinitus

Srčne bolezni	---	palpitacije	---	tahikardija
Žilne bolezni	---	zardevanje	hipertenzija	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	---	---	bradipneja	bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	navzeja in/ali bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija	gastritis, zaprtje, suha usta, flatulenca	peptični ulkus, krvavitev peptičnega ulkusa ali perforacija peptičnega ulkusa (glejte poglavje 4.4)	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	---	---	poškodba jetrnih celic	
Bolezni kože in podkožja	---	izpuščaj	urtikarija, akne, močnejše znojenje	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), angioedem, edem obraza, fotosenzibilnostna reakcija, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	---	---	bolečine v hrbtu	---
Bolezni sečil	---	---	akutna ledvična okvara, poliurija	nefritis ali nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk	---	---	menstruacijske motnje, prostatične motnje	---
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	---	utrujenost, bolečine, astenija, mrzlica, splošno slabo počutje	periferni edemi	---
Preiskave	---	---	nenormalni izvidi preiskav jetrne funkcije	---

Najpogosteje so opazili neželene učinke na gastrointestinalnem sistemu.. Lahko se pojavijo želodčne razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ki se včasih končajo s smrtjo, še posebno pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Po dajanju zdravila so poročali o navzeji, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju ali ponovnem izbruhu ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosteje so opažali gastritis.

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Kot pri ostalih NSAID se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: aseptični meningitis (predvsem pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano vezivnotkivno boleznijo) in hematološke reakcije (purpura, aplastična in hemolitična anemija, redko

agranulocitoza in medularna hipoplazija).

Mehurjaste reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (zelo redko).

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomatologija prevelikega odmerka je neznan. Podobna zdravila so povzročila motnje prebavil (bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu) in nevrološke motnje (somnolenca, vrtoglavica, dezorientacija, glavobol). V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upošteva bolnikovo klinično stanje. Če je odrasli ali otrok v zadnji uri zaužil več kot 5 mg/kg, je treba uporabiti aktivno oglje.

Trometamolijev deksketoprofenat se odstranjuje z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati propionske kisline

Oznaka ATC: M01AE17

Trometamolijev deksketoprofenat je trometaminijeva sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil)-propionske kisline, analgetično, protivnetno in antipiretično zdravilo, ki spada v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil (M01AE).

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil je povezan z zmanjšanjem sinteze prostaglandinov zaradi zavrtja ciklooksigenazne poti. Zavrejo namreč spremembo arahidonske kisline v ciklična endoperoksida PGG₂ in PGH₂, ki tvorita prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂ α in PGD₂ ter tudi prostaciklin PGI₂ in tromboksane (TxA₂ in TxB₂). Poleg tega bi lahko zavrtje sinteze prostaglandinov vplivalo na druge mediatorje vnetja, npr. na kinine, in tako poleg neposrednega delovanja povzročilo še dodatno posredno delovanje.

Farmakodinamični učinki

Dokazano je, da deksketoprofen pri poskusnih živalih in pri ljudeh zavira aktivnost COX-1 in COX 2.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije na več bolečinskih modelih so dokazale učinkovito analgetično delovanje deksketoprofena. V nekaterih študijah je bil začetek analgetičnega delovanja dosežen v 30 minutah po uporabi. Analgetični učinek traja od 4 do 6 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Po peroralni uporabi trometamolijevega deksketoprofenata pri človeku je C_{max} dosežena v 30 minutah (razpon: od 15 do 60 minut).

Med uporabo deksketoprofena skupaj s hrano se njegova AUC ne spremeni, vendar se C_{max} zmanjša in hitrost absorpcije zdravila upočasni (podaljšanje t_{max}).

Porazdelitev

Razpolovni čas porazdelitve deksketoprofena je 0,35 ure, eliminacijski razpolovni čas pa 1,65 ure. Tako kot pri drugih zdravilih z veliko vezavo na beljakovine v plazmi (99%) je njegov povprečni porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg.

V farmakokinetičnih študijah z več odmerki so ugotovili, da se AUC po zadnji uporabi ne razlikuje od tiste po posamičnem odmerku, kar kaže, da se zdravilo ne kopiči.

Biotrasformacija in izločanje

Po uporabi trometamolijevega deksketoprofenata se v urinu pojavi le S-(+) enantiomer, kar kaže, da pri človeku ne pride do konverzije v R-(-) enantiomer.

Glavna pot eliminacije deksketoprofena je glukuronidna konjugacija, čemur sledi izločanje skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in imunofarmakologije niso pokazali posebnih tveganj za človeka. Študije kronične toksičnosti, opravljene pri miših in opicah, so pokazale NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – raven brez ugotovljenih neželenih učinkov) pri odmerkih, dvakrat večjih kot največji priporočeni odmerki za človeka. Pri opicah so bili, pri večjih odmerkih, glavni opaženi neželeni učinki kri v blatu, zmanjšano pridobivanje telesne mase in pri največjih odmerkih erozivne gastrointestinalne lezije. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, kjer je bila izpostavljenost zdravilu 14- do 18-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

Študij karcinogenega potenciala na živalih ni bilo.

Kot je bilo ugotovljeno za celotno farmakološko skupino NSAID, lahko deksketoprofen v živalskih modelih vpliva na preživetje zarodka/ploda, bodisi posredno, zaradi gastrointestinalnih toksičnih učinkov pri breji samici, ali neposredno, z vplivom na razvoj ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob

mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob

glicerildistearat

hipromeloza
titanov dioksid
propilenglikol
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C; pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so v pretisnih omotih (pretisni omot iz PVC-aluminija).

Tablete Ketesse 12,5 mg – 10, 20, 30, 40, 50 ali 500 filmsko obloženih tablet v pakiranju
Tablete Ketesse 25 mg – 4, 10, 20, 30, 50, ali 500 filmsko obloženih tablet v pakiranju

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MENARINI INTERNATIONAL O.L.S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00838/018-029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.09.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 13.03.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.03.2018