

1. IME ZDRAVILA

Kettese 12,5 mg zrnca za peroralno raztopino

Kettese 25 mg zrnca za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica zrnca za peroralno raztopino vsebuje 12,5 mg oz. 25 mg deksketoprofena v obliki trometamolijevega deksketoprofenata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Kettese 12,5 mg zrnca za peroralno raztopino: saharoza s koloidnim silicijevim dioksidom: 1,20– 1,22 g.

Kettese 25 mg zrnca za peroralno raztopino: saharoza: 2,418 g.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za peroralno raztopino

Limonino rumena zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne akutne bolečine, npr. akutnih skeletno-mišičnih bolečin, dismenoreje, zobobola.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen odmerek je 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 še učinkovitega odmerka za najkrajši možen čas, potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Kettese je namenjeno za kratkotrajno 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. Zaradi možnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4), je potrebno starejše posameznike skrbno nadzorovati.

Moteno delovanje jeter

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

Moteno delovanje ledvic

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

Pediatrična populacija

Zrnca Kettese pri otrocih in mladostnikih niso raziskana. Zato njihova varnost in učinkovitost nista dokazani in zdravila pri otrocih in mladostnikih ne smete uporabljati.

Način uporabe

Celotno vsebino ene vrečice je potrebno raztopiti v kozarcu vode: dobro premešati, tako da se vse raztopi. Pripravljen raztopino naj se zaužije takoj po pripravi.

Zaužitje hkrati s hrano upočasni hitrost absorpcije zdravila (glejte Farmakokinetične lastnosti), zato ga je v primeru akutnih bolečin priporočljivo vzeti vsaj 15 minut pred jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Kettese zrnca ne smete uporabiti pri:

- bolnikih, preobčutljivih na zdravilno učinkovino, katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- bolnikih, pri katerih snovi s podobnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kislina ali druga nesteroidna protivnetna zdravila) sprožijo napade astme, bronhospazem, akutni rinitis ali povzročijo nosne polipe, urtikarijo ali angioedem.
- bolnikih z znano fotoalergično ali fototoksično reakcijo 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, želodčno razjedo ali perforacijo v preteklosti.
- 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 (10-15 točk po Child-Pughu).
- bolnikih s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami koagulacije.
- hudo dehidriranih bolnikih (dehidracija zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega dovoda tekočine).
- v tretjem trimesečju nosečnosti in med 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 še učinkovitega odmerka za najkrajši možen čas potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2. in tveganje za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Varnost za prebavila

Pri uporabi vseh NSAID so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o pojavu krvavitev v

prebavilih, pojavu razjed ali perforacij, ki so lahko smrtne, z ali brez opozorilnih simptomov in resnih gastrointestinalnih obolenj v anamnezi. Kadar se krvavitve v prebavilih ali razjede pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ketesse, je treba z zdravljenjem prenehati.

Tveganje za pojav krvavitev v prebavilih, razjed ali perforacij se zveča s povečevanjem odmerkov NSAID, večje je tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, še zlasti, če je bila pri tem prisotna tudi krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih.

Starejši bolniki: 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 razpolago.

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 (glejte poglavje 4.8).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi zdravili (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske 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 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, antikoagulanti 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 za ledvice

Potrebna je previdnost pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID vodi v poslabšanje ledvičnega delovanja, zastajanje tekočine in edem. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in pri tistih, pri katerih bi se lahko razvila hipovolemija, ker obstaja večje tveganje za nefrotoksične učinke.

Zaužiti je potrebno zadostne količine tekočine med zdravljenjem, da se prepreči dehidracijo in s tem povezano možno povečanje ledvične toksičnosti.

Kot vsa NSAID zdravila lahko tudi to zdravilo zviša dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Tako kot pri drugih zaviralcih sinteze prostaglandinov se lahko pojavlja neželjeno delovanje na ledvice, ki lahko vodi do glomerulnega nefritisa, intersticijskega nefritisa, nekroze ledvične papile, nefrotskega sindroma ali akutne odpovedi ledvic.

Pri starejših so okvare v delovanju ledvic pogostejše (glejte poglavje 4.2).

Varnost za jetra

Potrebna je previdnost pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Tako kot druga NSAID lahko tudi to zdravilo povzroči prehodno rahlo zvišanje nekaterih jetrnih parametrov in tudi pomembno zvišanje SGOT in SGPT. V primeru pomembnega zvišanja teh parametrov je treba

zdravljenje prekiniti.

Pri starejših bolnikih so okvare v delovanju jeter pogostejše (glejte poglavje 4.2).

Varnost za kardiovaskularni in cerebrovaskularni sistem

Ustrezno spremljanje in svetovanje je potrebno pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo srčnih bolezni, predvsem pri tistih, ki so že imeli epizode srčnega popuščanja, saj so poročali o zadrževanju tekočin in o edemu v povezavi z zdravljenjem z NSAID.

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 tveganja za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako 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-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Vsa NSAID zdravila zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve, ker zavrejo sintezo prostaglandinov. Zato uporaba deksketoprofena ni priporočljiva pri bolnikih, ki dobivajo drugo terapijo z vplivom na hemostazo, npr. varfarin, druge kumarine ali heparine (glejte poglavje 4.5).

Pri starejših bolnikih so okvare v delovanju srčno-žilnega sistema pogostejše (glejte poglavje 4.2).

Reakcije na koži

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 bolnikih:

- s kongenitalnimi motnjami v presnovi porfirina (npr. akutna intermitetna porfirija)
- ki so dehidrirani
- takoj po večjem operacijskem posegu.

Če zdravnik meni da je dolgotrajno zdravljenje z deksketoprofenom potrebno, mora spremljati jetrno in ledvično delovanje ter krvno sliko.

Huda akutna preobčutljivostna reakcija (na primer anafilaktičen šok) je bila opažena v zelo redkih primerih. Zdravljenje je potrebno prekiniti ob prvih znakih hude preobčutljivostne reakcije po prejemu zdravila Ketesse. Odvisno od simptomov reakcije je obvezno zdravniško obravnavanje.

Bolniki z astmo skupaj s kroničnim rinitisom, kroničnim sinuzitisom, in/ali nazalno polipozo imajo večje tveganje za alergijo na acetilsalicilno kislino in/ali NSAID kot preostala populacija. Jemanje tega zdravila lahko povzroči napade astme ali bronhospazem, predvsem pri bolnikih, ki so alergični na acetilsalicilno kislino ali NSAID (glejte poglavje 4.3).

Izjemoma so vzrok za zaplete pri resnih kožnih okužbah in okužbah mehkega tkiva lahko norice. Do danes niso izključili vloge NSAID pri poslabšanju te okužbe. Zato se pri noricah ne priporoča uporaba zdravila Kettese.

Zdravilo Kettese naj se daje s pazljivostjo pri bolnikih, ki imajo motnje hematopoeze, sistemski eritematozni lupus ali mešano bolezen veziva.

Kot v primerih drugih NSAID lahko deksketoprofen zakrije simptome okužbe.

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza/izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. To je potrebno upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

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.
- Antikoagulant: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov, na primer varfarina (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 spremljanje 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 (opisano pri različnih NSAID): NSAID zvišajo koncentracijo litija v krvi, ki lahko doseže toksične vrednosti (zmanjšano izločanje litija preko ledvic). Ta parameter je zato treba spremljati 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 NSAID na splošno.
- Hidantoini in sulfonamidi: toksični učinki teh snovi se lahko povečajo.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

- Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), aminoglikozidni antibiotiki in antagonisti 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 zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo in zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aminoglikozidnih antibiotikov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslabšanje je ponavadi reverzibilno. Med kombinirano uporabo deksketoprofena in diuretika je nujno treba zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika; na začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem je treba nadzirati delovanje ledvic. Sočasna uporaba zdravila Kettese in diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko vodi v hiperkaliemijo. Potreben je nadzor koncentracije kalija v krvi (glejte poglavje 4.4).
- 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 klinični nadzor in pogosteje preverjajte čas krvavitve.
- Zidovudin: tveganje za večje toksično delovanje na rdeče krvne 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, ki jih je potrebno natančno pretehtati:

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zdravljenje z NSAID zavre sintezo prostaglandinov, kar lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev 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. Maloštevilni 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 zdravstvene 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 deferasiroksa v kombinaciji s temi spojinami je potrebno pozorno 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

Zdravilo Kettese je kontraindicirano med tretjim trimesečjem nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij zbujejo zaskrbljenost zaradi 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 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 z deksketoprofenom pri živalih niso ugotovili škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se deksketoprofen ne sme dajati, razen če to ni nedvomno potrebno. Če deksketoprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali je v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko z zaviralci sinteze prostaglandinov plod izpostavimo nevarnosti:

- kardiopulmonarne toksičnosti (prezgodnje zaprtje ductusa arteriosusa in pljučna hipertenzija);
- okvare delovanja plodovih ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic in oligohidramnij.

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 ali podaljšajo 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 NSAID lahko zdravilo Ketesse zmanjša plodnost pri ženskah in zato ni priporočljivo jemanje v času, ko ženska poskuša zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave pri zanositvi ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja z deksketoprofenom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ketesse zrnca 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 učinki, za katere je bilo v kliničnih preskušanjih (tablete), opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani z deksketoprofenom, ter neželeni učinki, opisani v obdobju uporabe zrnca Ketesse po prihodu na trg. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti:

Ker je nivo C_{max} deksketoprofena v plazmi za farmacevtsko obliko zrnca višji, kot je poročano za tablete, ne smemo izključiti možnega večjega tveganja za nastanek neželenih dogodkov.

ORGANSKI SISTEM	Pogosti ($\geq 1/100$ do <1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100)	Redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)
Bolezni krvi in	---	---	---	nevtropenija, trombocitopenija

limfatičnega sistema				
Bolezni imunskega sistema	---	---	laringealni 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	---	vertoglavica	---	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, krvavitve peptičnega ulkusa ali perforacija peptičnega ulkusa (glejte poglavje 4.4)	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	---	---	okvara 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	---	---	poliurija, akutna ledvična odpoved	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 gastrointestinalni trakt. 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 kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje

4.4). Manj pogosto so opazali gastritis. V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

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).

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

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 ob prevelikem odmerjanju ni znana. Podobna zdravila so povzročila gastrointestinalne (bruhanje, anoreksija, abdominalna bolečina) in nevrološke motnje (somnia, 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, mu damo 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 trometamolijeva 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, PGF_{2α} in PGD₂ ter tudi prostaciklin PGI₂ in tromboksane (TxA₂ in TxB₂). Poleg tega lahko

zavrtje sinteze prostaglandinov vpliva na druge mediatorje vnetja, npr. na kinine, in tako poleg neposrednega delovanja povzroči 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

Trometamolijev deksketoprofenat se po peroralni uporabi zrc hitro absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi po 0,25-0,33 ure.

V primerjavi standardnega sproščanja peroralne tablete in zrc deksketoprofena v odmerku 12,5 in 25 mg sta obliki bioekvivalentni glede na biorazpoložljivost (AUC). Najvišje koncentracije (C_{max}) so bile približno 30% večje pri zrcih v primerjavi s tabletami.

Med dajanjem deksketoprofena skupaj s hrano se njegova AUC ne spremeni, a C_{max} se zmanjša in hitrost absorpcije zdravila se 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, ki se močno vežejo na beljakovine v plazmi (99%) je njegov povprečni porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

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

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

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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in imunofarmakologije niso pokazali posebnih tveganj za ljudi. 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 14-18 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 na živalskih modelih vpliva na preživetje zarodka/ploda, bodisi posredno, zaradi gastrointestinalnih toksičnih učinkov pri breji samici, ali neposredno na razvoj ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

amonijev glicirizat
neohesperidin-dihidrohalkon
kinolinsko rumeno (E104)
aroma limone
saharoza
hidratirani koloidni silicijev dioksid (samo Ketesse 12,5 mg za peroralno raztopino)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zrnca za peroralno raztopino so na voljo v enkratnem odmerku, v zataljeni vrečici s prevleko iz aluminija in polietilena.

Ketesse 12,5 mg v pakiranju po 2, 10, 20, 30, 40, 50, 100 in 500 vrečic
Ketesse 25 mg v pakiranju po 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 100 in 500 vrečic

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo 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/07/00838/001 - 017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.09.2007
Datum zadnjega podaljšanja: 10.02.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.04.2019