

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketesse 50 mg/2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 2-ml ampula vsebuje: 50 mg deksketoprofena (v obliki trometamolijevega deksketoprofenata). 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje: 25 mg deksketoprofena (v obliki trometamolijevega deksketoprofenata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena 2-ml ampula vsebuje 200 mg etanola (96 odstotni) in 8,0 mg natrijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

pH (7,0 – 8,0)

Osmolarnost (270 – 328 mOsmol/l)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje akutnih zmerno hudih do hudih bolečin, kadar peroralna uporaba ni primerna, npr. pri pooperacijskih bolečinah, ledvičnih kolikah ali bolečinah v križu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 50 mg na 8 do 12 ur. Če je potrebno, ga je mogoče v presledku 6 ur ponoviti. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 150 mg.

Zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjeno za kratkotrajno uporabo; zdravljenje mora biti omejeno na akutno simptomatsko obdobje (ne več kot dva dneva). Ko je mogoče, je treba preiti na peroralno analgetično zdravljenje.

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

V primeru zmernih do hudih pooperacijskih bolečin in če je indicirano, je mogoče zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje uporabiti v kombinaciji z opioidnimi analgetiki v enakih odmerkih, kot so priporočeni za odrasle (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka praviloma ni treba prilagoditi. A zaradi fiziološkega upadanja delovanja ledvic pri starejših bolnikih je v primeru blage okvare delovanja ledvic priporočljiv nižji odmerek: celotni dnevni odmerek 50 mg (glejte poglavje 4.4).

Moteno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (seštevek od 5 do 9 po Child-Pughu) je treba odmerjanje zmanjšati tako, da je celotni dnevni odmerek 50 mg, delovanje jeter pa je treba natančno nadzirati (glejte poglavje 4.4). Zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje ne smete uporabljati pri bolnikih s hudo motenim delovanjem jeter (seštevek od 10 do 15 po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Moteno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) je treba odmerjanje zmanjšati tako, da je celotni dnevni odmerek 50 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje ne smete uporabiti pri bolnikih z zmerno do hudo odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 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:

Kettese raztopino za injiciranje/ infundiranje je mogoče aplicirati intramuskularno ali intravensko:

- Intramuskularna uporaba: vsebino ene ampule (2 ml) zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje počasi injicirajte globoko v mišico.
- Intravenska uporaba:
 - Intravenska infuzija: razredčeno raztopino, pripravljeno tako, kot je opisano v poglavju 6.6, aplicirajte v počasni intravenski infuziji, ki traja od 10 do 30 minut. Raztopina mora biti vedno zaščitena pred naravno dnevno svetlobo.
 - Intravenski bolus: če je potrebno, je mogoče vsebino ene ampule (2 ml) zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje aplicirati v počasnem intravenskem bolusu, ne hitreje kot v 15 sekundah.

Navodila za ravnanje z zdravilom:

Če zdravilo Kettese aplicirate intramuskularno ali v intravenskem bolusu, morate raztopino injicirati takoj potem, ko jo potegnete iz obarvane ampule (glejte tudi poglavji 6.2 in 6.6). Za apliciranje v intravenski infuziji morate raztopino aseptično razredčiti in jo zaščititi pred naravno dnevno svetlobo (glejte tudi poglavji 6.3 in 6.6). Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje ne smete uporabiti pri:

- bolnikih, preobčutljivih na zdravilno učinkovino, katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo ali katero koli 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 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 nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (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 < 59 ml/min);
- bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (seštevek od 10 do 15 po Child-Pughu);

- bolnikov s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami koagulacije;
- bolnikov s hudo dehidracijo (zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnim vnosom tekočine);
- med tretjim trimesečjem nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje je zaradi vsebnosti etanola kontraindicirano za nevraksialno (intratekalno ali epiduralno) uporabo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Sočasne uporabe zdravila Ketesse skupaj z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (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 obladovanje (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 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 pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje s povečevanjem odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, 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 nesteroidna protivnetna zdravila, 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 s 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 (ulcerativni kolitis, Crohnova bolezen), ker lahko pride do njihovega poslabšanja (glejte poglavje 4.8).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi sredstvi (npr. mizoprostolom 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 neželenih učinkov na prebavila (glejte spodaj in pa poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo neželenih učinkov na prebavila, 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 antiagregacijska sredstva, 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 sečnino in kreatinin v plazmi. Tako kot druge zaviralce sinteze prostaglandinov ga lahko spremljajo neželeni učinki na ledvice; pojavi se lahko 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 povzroči rahlo prehodno zvišanje nekaterih vrednosti jetrnih testov in pomembno zvišanje SGOT in SGPT. Če se ti parametri pomembno zvišajo, 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 zmernega srčnega popuščanja. V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi NSAID so poročali o zadrževanju tekočine 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 nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (na primer miokardni infarkt ali možgansko 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 NSAID lahko zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve preko zavrtja sinteze prostaglandinov. Sočasno uporabo deksketoprofena in profilaktičnih odmerkov nizkomolekularnega heparina med kooperativnim obdobjem so ocenili v kontroliranih kliničnih preskušanjih; ugotovili niso nobenega vpliva na parametre koagulacije. Kljub temu je treba bolnike, ki dobivajo terapijo z vplivom na hemostazo, npr. varfarin ali druge kumarine ali heparine, v primeru uporabe trometamolijevega deksketoprofenata natančno nadzirati (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 raztopina za injiciranje/infundiranje je treba

prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, pojava poškodb na sluznicah, ali katerega koli 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 Kettese 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 Kettese v primeru noric izognemo.

Zdravilo Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje morate previdno uporabljati pri bolnikih s hematopoetskimi motnjami, sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano vezivno tkivno boleznijo.

Tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi deksketoprofen prikrije simptome infekcijskih bolezni. V posameznih primerih so poročali o poslabšanju okužbe mehkih tkiv v časovni povezanosti z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. Zato je treba bolnikom svetovati, naj se v primeru znakov bakterijske okužbe ali njihovega poslabšanja med zdravljenjem takoj posvetujejo z zdravnikom.

Ena ampula Kettese raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 12,35 vol% etanola (alkohola), to je do 200 mg etanola na odmerek, kar ustreza 5 ml piva oziroma 2,08 ml vina na odmerek.

Zdravilo je škodljivo za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na to morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

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 2-cikloogsigenaze) 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, 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 (opisano z več nesteroidnimi protivnetnimi zdravili): NSAID zvišujejo koncentracijo litija v krvi, ki lahko doseže toksične vrednosti (zmanjšano ledvično izločanje litija). 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, in 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 majhnih 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, že če je delovanje ledvic blago prizadeto, in intenzivnejše nadziranje pri starejših.
- Pentoksifilin: večje tveganje za krvavitve. Poostrite klinični nadzor 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 antagonistov 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 zaviralnega delovanja na konjugacijo z glukuronsko kislino 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, na dan prejemanja prostaglandina, ne vpliva neugodno na učinek mifepristona ali prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenja 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 tesno klinično spremljanje.
- Pemetreksed: sočasno jemanje z NSAID lahko zmanjša izločanje pemetrekseda, zato je potrebna previdnost pri jemanju visokih odmerkov NSAR. 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 raztopina za injiciranje/infundiranje je kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti in med 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 dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov poveča pogostost predimplantacijskih in postimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov oziroma plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so jim v obdobju organogeneze dajali zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečani pogostosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendarle pa v raziskavah z deksketoprofenom pri živalih niso ugotovili škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 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 če se ga uporablja v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- neželene učinke na kardiopulmonarni sistem (prezgodnje zaprtje ductusa arteriosusa in s tem povzročijo pljučno hipertenzijo);
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic z oligohidramnijem.

Ob koncu nosečnosti lahko pri materi in novorojenčku:

- podaljšajo čas krvavitve, ta anti-agregacijski učinek pa se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih;
- preprečijo krčenje maternice in odložijo ali podaljšajo porod.

Dojenje

Ni znano, ali se deksketoprofen izloča v materinem mleku. Zdravilo Kettese je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Tako kot druga NSAID lahko zdravilo Kettese poslabša plodnost žensk zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali

opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba premisliti o prenehanju zdravljenja z deksketoprofenom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje lahko povzroči 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 opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani z deksketoprofenom, ter neželeni učinki, opisani v obdobju uporabe zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje 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	---	anemija	---	nevtropenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	---	---	laringealni edem	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom
Presnovne in prehranske motnje	---	---	hiperglikemija, hipoglikemija, hipertrigliceridemija, anoreksija	---
Psihiatrične motnje	---	nespečnost	---	---
Bolezni živčevja	---	glavobol, omotica, zaspanost	parestezije, sinkopa	---
Očesne bolezni	---	zamegljen vid	---	---
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	---	---	tinitus	---
Srčne bolezni	---	---	ekstrasistole, tahikardija	---
Žilne bolezni	---	hipotenzija, zardevanje	hipertenzija, povrhnji tromboflebitis	---
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	---	---	bradipneja	bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	bolečine v trebuhu, dispepsija, driska, zaprtje, hematemeza, suhost ust	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	---	dermatitis, srbenje, izpuščaj, močnejše znojenje	urtikarija, akne	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) angioedem, edem obraza, fotosenzibilnostna reakcija
Bolezni mišično-	---	---	togost mišic, togost	---

skeletnega sistema in vezivnega tkiva			sklepov, krči v mišicah, bolečine v hrbtu	
Bolezni sečil	---	---	akutna ledvična okvara, poliurija, ledvične bolečine, ketonurija, proteinurija	nefritis ali nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk	---	---	menstruacijske motnje, prostatične motnje	---
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na injekcijskem mestu, reakcija na injekcijskem mestu, vključno z vnetjem, podplutbami ali krvavitvami	pireksija, utrujenost, bolečine, občutek hladu	mrzlica, 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 navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju ulcerativnega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosteje so opažali gastritis.

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili 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 vezivotkivno 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 nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombolitičnih 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: farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomatika po prevelikem odmerjanju ni znana. Podobna zdravila so povzročila prebavne

(bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu) in nevrološke (zaspanost, vrtoglavica, dezorientiranost, glavobol) težave.

V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja ali aplikacije je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upošteva je bolnikovo klinično stanje.

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. Natančneje pride do inhibicije pretvorbe arahidonske kisline v ciklična endoperoksida PGG₂ in PGH₂, ki tvorita prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂α 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.

Analgetično učinkovitost intramuskularnega in intravenskega deksketoprofena pri obvladovanju zmernih do hudih bolečin so raziskali v več modelih kirurške bolečine (ortopedske in ginekološke/abdominalne operacije), skeletno-mišične bolečine (model akutne bolečine v križu) in ledvičnih kolik.

V opravljenih študijah se je analgetični učinek pojavil hitro in največji analgetični učinek je bil dosežen v prvih 45 minutah. Po uporabi 50 mg deksketoprofena analgetični učinek ponavadi traja 8 ur.

Klinične študije pri pooperacijskem obvladovanju bolečin so pokazale, da zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje, uporabljeno v kombinaciji z opioidi, pomembno zmanjša porabo opioidov. V študijah pooperacijskih bolečin, v katerih so bolniki dobivali morfin po pripomočku, ki ga je uravnaval bolnik, so bolniki, ki so dobivali deksketoprofen, potrebovali bistveno manj morfina (od 30 do 45% manj) kot bolniki v placebni skupini.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intramuskularni uporabi trometamolijevega deksketoprofena pri človeku doseže zdravilo največjo koncentracijo v 20 minutah (razpon: od 10 do 45 minut). Pri posamičnih odmerkih od 25 do 50 mg je površina pod krivuljo sorazmerna odmerku po intramuskularni in intravenski aplikaciji.

Porazdelitev

Tako kot pri drugih zdravilih z močno vezavo na beljakovine v plazmi (99%) je povprečni

porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg. Razpolovni čas porazdelitve je bil približno 0,35 ure, eliminacijski razpolovni čas pa je segal od 1 do 2,7 ure.

V farmakokinetičnih študijah z več odmerki so ugotovili, da se C_{max} in AUC po zadnji intramuskularni ali intravenski uporabi nista razlikovali od tistih po posamičnem odmerku, kar kaže, da se zdravilo ne kopiči.

Biotransformacija 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.

Starejši

Pri zdravih starejših osebah (starih 65 let in več) je bila izpostavljenost po posamičnih in ponavljajočih se peroralnih odmerkih bistveno večja (do 55%) kot pri mlajših prostovoljcih. Najvišja koncentracija in čas do najvišje koncentracije se med enimi in drugimi nista statistično značilno razlikovala. Povprečni eliminacijski razpolovni čas se je po posamičnem in ponavljajočih se odmerkih podaljšal (do 48%), navidezni celotni očistek pa se je zmanjšal.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in imunofarmakologije za človeka 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 14-18 krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

Študij karcinogenega potenciala na živalih ni bilo.

Kot je znano za celotno farmakološko skupino NSAID, lahko tudi deksketoprofen v živalskih modelih vpliva na embrio-fetalno preživetje, bodisi posredno, zaradi gastrointestinalnih toksičnih učinkov pri breji samici, ali neposredno, z vplivom na razvoj ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol, 96 odstotni
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Kettese raztopina za injiciranje/infundiranje ne smete mešati v majhnem volumnu (npr. v injekcijski brizgi) z raztopinami dopamina, prometazina, pentazocina, petidina ali hidroksizina, ker to povzroči precipitacijo raztopine.

Razredčene raztopine za infundiranje, ki ste jo pripravili po navodilu v poglavju 6.6, ne smete mešati s prometazinom ali pentazocinom.

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Po razredčenju v skladu z navodili v poglavju 6.6 je razredčena raztopina dokazano kemično stabilna 24 ur, če je shranjena pri temperaturi 25°C, pod pogojem, da je ustrezno zaščitena pred naravno dnevno svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presežati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8°C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje po razredčitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Obarvane ampule iz stekla tipa I, ki vsebujejo 2 ml raztopine za injiciranje/ infundiranje.
Pakiranja, ki vsebujejo: 1, 5, 6, 10, 20, 50 ali 100 ampul.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ugotovljeno je, da je zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje ob mešanju v majhnih volumnih (npr. v injekcijski brizgi) združljivo z raztopinami heparina, lidokaina, morfina in teofilina za injiciranje.

Za aplikacijo v intravenski infuziji je treba vsebino ene ampule (2 ml) zdravila Ketesse razredčiti v 30 do 100 ml fiziološke raztopine, raztopine glukoze ali raztopine Ringerjevega laktata. Raztopino je treba razredčiti aseptično in jo zaščititi pred naravno dnevno svetlobo (glejte tudi točko 6.3). Razredčena raztopina je bistra.

Ugotovljeno je, da je zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje, razredčeno v 100 ml fiziološke raztopine ali raztopine glukoze, združljivo z naslednjimi zdravili: dopaminom, heparinom, hidroksizinom, lidokainom, morfinom, petidinom in teofilinom.

Med shranjevanjem razredčenih raztopin zdravila Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje v plastičnih vrečkah ali aplikacijskih pripomočkih iz etilvinilacetata (EVA), celuloznega propionata (CP), polietilena majhne gostote (LDPE) in polivinilklorida (PVC) niso ugotovili adsorpcije učinkovine.

Zdravilo Ketesse raztopina za injiciranje/infundiranje je namenjeno le za enkratno uporabo, vso neporabljeno raztopino je treba zavreči. Pred uporabo je potrebno pogledati, ali je raztopina bistra in brezbarvna. Če so v raztopini vidni delci, jo je treba zavreči.

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/07/00838/030 - 036

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.9.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 10.03.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.03.2018