

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketesse 25 mg peroralna raztopina v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje: 25 mg deksketoprofena v obliki trometamolijevega deksketoprofenata.
Pomožne snovi z znanim učinkom: 2 g saharoze in 20 mg metilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina v vrečici

Rahlo obarvana raztopina z vonjem po limoni in sladkim okusom limone in citrusov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do srednje močne akutne bolečine, kot je akutna mišično - skeletna bolečina, dismenoreja in zobobol.

Zdravilo Ketesse je indicirano za odrasle bolnike.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Priporočen odmerek je običajno 25 mg na 8 ur, odvisno od narave in izrazitosti bolečine.

Celokupni dnevni odmerek ne sme preseči 75 mg.

Pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša ob uporabi najmanjšega še učinkovitega odmerka za najkrajši možen čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Ketesse peroralna raztopina v vrečici je namenjeno samo za kratkotrajno zdravljenje, zato mora biti zdravljenje omejeno na simptomatsko obdobje.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih je zdravljenje priporočljivo začeti z najnižjim odmerkom območja odmerjanja (celokupni dnevni odmerek 50 mg). Ko je potrjeno dobro splošno prenašanja zdravila, se lahko odmerek poveča do priporočenega odmerka za splošno populacijo.

Zaradi možnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4), je potrebno starejše posameznike skrbno nadzorovati.

Okvara jeter:

Bolniki z blago do zmerno motnjo delovanja jeter naj začnejo z zdravljenjem z zmanjšanim številom odmerkov (celoten dnevni odmerek 50 mg). Bolnike je potrebno spremljati.

Zdravilo Ketesse peroralna raztopina v vrečici se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 60 – 89 ml/min) je potrebno začetni celokupni dnevni odmerek zmanjšati na 50 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Ketesse peroralna

raztopina v vrečici se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo motnjo delovanja ledvic (očistek kreatinina ≤ 59 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija:

Zdravilo Ketesse pri otrocih in mladostnikih ni bilo raziskano. Zato varnost in učinkovitost zdravila Ketesse nista dokazani in zdravila pri otrocih in mladostnikih ne smete uporabljati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Peroralno raztopino se lahko zaužije neposredno iz vrečice ali po mešanju celotne vsebine s kozarcem vode. Pripravljeno raztopino je potrebno zaužiti takoj po odprtju vrečice.

Zaužitje hkrati s hrano upočasni hitrost absorpcije zdravila (glejte Farmakokinetične lastnosti).

V primeru akutnih bolečin je priporočljivo vzeti vsaj 15 minut pred jedjo.

4.3. Kontraindikacije

Zdravila Ketesse peroralna raztopina v vrečici ne smete uporabiti v naslednjih primerih:

- Pri preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih, pri katerih učinkovine s podobnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kislina ali drugi NSAID) sprožijo napade astme, bronhospazem, akutni rinitis ali povzročijo nosne polipe, urtikarijo ali angionevrotični edem,
- kjer je znana fotoalergična ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s ketoprofenom ali fibrati,
- pri bolnikih z anamnezo krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezanih s predhodnim zdravljenjem z NSAID,
- pri bolnikih z aktivno želodčno razjedo/krvavitvijo v prebavilih ali krvavitvijo v prebavilih, razjedo ali perforacijo v anamnezi,
- pri bolnikih s kronično dispepsijo,
- pri bolnikih z drugimi aktivnimi krvavitvami ali motnjami hemostaze.
- pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom.
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem,
- pri bolnikih z zmerno do hudo motnjo delovanja ledvic (očistek kreatinina ≤ 59 ml/min),
- pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (C stopnja po Child-Pugh),
- pri bolnikih s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami v koagulaciji,
- pri hudo dehidrirani bolniki (dehidracija zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine),
- v tretjem trimesečju nosečnosti in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z alergijskimi motnjami v anamnezi.

Sočasni uporabi zdravila Ketesse z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša ob uporabi najnižjega še učinkovitega odmerka za najkrajši možen čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za prebavila in srčno-žilni sistem v nadaljevanju).

Gastrointestinalna varnost

V povezavi z zdravljenjem z vsemi NSAID so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o krvavitvah iz prebavil, razjedah ali perforacijah, ki so lahko smrtne, z ali brez opozorilnih simptomov ali resnimi gastrointestinalnimi dogodki v anamnezi. Kadar se krvavitve iz prebavil ali razjede pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ketesse, je potrebno z zdravljenjem prenehati.

Tveganje za krvavitve iz prebavil, razjede ali perforacije se s povečanjem odmerkov NSAID, pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli razjedo, povečuje, še zlasti, če je bil pri tem prisoten zaplet s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3) ali če gre za starejše bolnike.

Uporaba pri starejših bolnikih: pri starejših je povečana pogostnost pojava neželenih učinkov zaradi NSAID, predvsem krvavitev iz prebavil in perforacij, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki morajo z zdravljenjem začeti z najmanjšim možnim odmerkom.

Tako kot velja za druga NSAID, je pred začetkom zdravljenja z deksketoprofenom, potrebno ugotoviti anamnezo morebitnega ezofagitisa, gastritisa in/ali peptičnega ulkusa, da se lahko poskrbi za njihovo popolno ozdravitev. Bolnike z gastrointestinalnimi simptomi ali gastrointestinalnimi boleznimi v anamnezi je treba nadzirati glede pojava prebavnih motenj, zlasti krvavitev iz prebavil.

NSAID je potrebno dajati previdno bolnikom, ki so v anamnezi imeli bolezni 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 zdravilom, ki ščiti želodec (npr. misoprostol ali zaviralci protonske črpalke), prav tako pa tudi pri bolnikih, ki morajo sočasno jemati majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, za katera obstaja verjetnost, da bi lahko povečala tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, pri katerih so se v preteklosti pojavili škodljivi učinki na prebavila, še posebno, če gre za starejše bolnike, morajo poročati o pojavu vsakega neobičajnega abdominalnega simptoma (še posebno o krvavitvah v prebavilih), zlasti v začetnih fazah zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so kortikosteroidi za peroralno uporabo, antikoagulantni kot na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, ali antitrombotiki, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Varnost za ledvice

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID vodi v poslabšanje delovanja ledvic, zastajanje tekočine in edemov. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki dobivajo diuretično terapijo, in pri tistih, pri katerih bi se lahko razvila hipovolemija, ker obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost.

Zagotovljen mora biti ustrezen vnos tekočine med zdravljenjem, da se prepreči dehidracija in s tem povezana povečana toksičnost za ledvice.

Tako kot velja za druga NSAID lahko tudi to zdravilo zviša plazemske koncentracije dušika sečnine in kreatinina. Tako kot pri drugih zaviralcih sinteze prostaglandinov lahko pride do neželenega delovanja na ledvice, ki lahko vodi do glomerulnega nefritisa, intersticijskega nefritisa, nekroze ledvične papile, nefrotskega sindroma ali akutne odpovedi ledvic.

Pri starejših bolnikih so okvare delovanja ledvic pogostejše (glejte poglavje 4.2).

Varnost za jetra

Previdnost je potrebna 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 serumske glutamat-oksaloacetat transaminaze (SGOT) in serumske glutamat-piruvat transaminaze (SGPT). V primeru pomembnega zvišanja teh parametrov je treba zdravljenje prekiniti.

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

Kardiovaskularna in cerebrovaskularna varnost

Potrebno je ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim srčnim popuščanjem. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo bolezni srca, še posebej tistih s predhodnimi epizodami srčnega popuščanja, saj kot je bilo poročano obstaja večje tveganje za sprožitev srčnega popuščanja zaradi zadrževanja tekočine in nastanka edemov 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 (npr. tveganja za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili to tveganje za deksketoprofen.

Bolnike z visokim nezadostno nadzorovanim krvnim tlakom, kongestivnim srčnim popuščanjem, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z zdravilom Ketesse le po skrbni presoji zdravnika. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Vsa neselektivna NSAID lahko zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve, ker zavrejo sintezo 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).

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

Kožne reakcije

V povezavi z uporabo NSAID so zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, nekatere od njih so bile smrtne, vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). 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, pojavu poškodb na sluznicah, ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti.

Drugi podatki

Posebna previdnost je potrebna, pri bolnikih:

- s prirojeno motnjo v presnovi porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- ki so dehidrirani
- takoj po večjem operativnem posegu.

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

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktičen šok) so bile opažene v zelo redkih primerih. Zdravljenje je potrebno prekiniti ob prvih znakih hude preobčutljivostne reakcije po uporabi zdravila Ketesse. Odvisno od simptomov so potrebni ustrezni medicinski postopki, ki jih vpelje zdravnik specialist.

Bolniki z astmo v kombinaciji s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom, 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, posebno pri posameznikih, ki so alergični na acetilsalicilno kislino ali NSAID (glejte poglavje 4.3). Izjemoma so lahko norice vzrok za zaplete hudih okužb na koži in okužb mehkega tkiva. Do sedaj še niso izključili vloge NSAID pri poslabšanju te okužbe. Zato se pri noricah ne priporoča uporaba zdravila Ketesse.

Zdravilo Ketesse peroralna raztopina mora biti uporabljeno s previdnostjo pri bolnikih, ki imajo motnje hematopoeze, sistemski eritematozni lupus ali mešano bolezen vezivnega tkiva.

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

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat, zato lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

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

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

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 iz prebavil.
- Antikoagulant: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov 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 iz prebavil (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). Koncentracije litija v krvi je zato potrebno 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 zaviralci), aminoglikozidni antibiotiki in antagonist receptorjev angiotenzina II: deksketoprofen lahko zmanjša učinek diuretikov in antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starostnikih s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba snovi, ki zavirajo ciklooksigenazo in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aminoglikozidnih antibiotikov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslabšanje je ponavadi reverzibilno. Med kombinirano uporabo deksketoprofena in diuretikov je nujno potrebno zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika in nadzor delovanja ledvic na začetku zdravljenja in periodično naprej. Sočasna uporaba zdravila Ketesse in diuretikov, ki varčujejo s kalijem lahko vodi v hiperkaliemijo. Potreben je nadzor koncentracij kalija v krvi (glejte poglavje 4.4).
- Metotreksat, uporabljen v nizkih odmerkih, manj kot 15 mg/teden: zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga na splošno povzročijo protivnetna zdravila, je povečana hematotoksičnost metotreksata. Tedensko spremljanje krvne slike v prvih tednih uporabe kombinacije. Intenzivnejše nadziranje, že če je delovanje ledvic blago prizadeto, in pri starejših.
- Pentoksifilin: večje tveganje za krvavitve. Potreben je večji kliničen nadzor in pogostejše preverjanje časa trajanja 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 je priporočljivo preveriti 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 upoštevati:

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zdravljenje z NSAID zavre sintezo prostaglandina, kar lahko zmanjša njihov antihipertenziven učinek.
- Ciklosporin in takrolimus: NSAID lahko z učinki na ledvice, posredovanimi prek prostaglandinov, povečajo nefrotoksičnost. Med kombiniranim zdravljenjem je treba preverjati delovanje ledvic.
- Trombolitiki: povečano tveganje za krvavitve.
- Antitrombotiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za krvavitev iz prebavil (glejte poglavje 4.4).
- Probenecid: koncentracija deksketoprofena v plazmi je lahko povečana; to medsebojno delovanje lahko nastane zaradi zaviralnega mehanizma na mestu ledvične tubulne sekrecije in zaradi glukuronokonjugacije ter zahteva prilagoditev odmerka deksketoprofena.
- Kardiotonični glikozidi: NSAID lahko povečajo koncentracijo glikozidov v plazmi.
- Mifepriston: Obstaja teoretično tveganje, da lahko zaviralci prostaglandinske sinteze spremenijo učinkovitost mifepristona. Omejeni dokazi kažejo, da jemanje NSAID skupaj s prostaglandini v istem dnevu, ne vpliva neugodno na učinek mifepristona ali delovanje prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenja maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- Kinolonski antibiotiki: Podatki pridobljeni na 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 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 peroralna raztopina 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 epidemioloških študij zbujajo zaskrbljenost zaradi povečanega tveganja, splava in malformacij srca ter gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Skupno tveganje za pojav srčno-žilnih malformacij, se je z 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 poimplantatov 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 (glejte poglavje 5.3). V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se deksketoprofena 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);
- motnje delovanja plodovih ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic z oligohidramnijo.

Ob koncu nosečnosti lahko zdravilo vpliva na mater in novorojenčka:

- z možnim podaljšanjem krvavenja, anti-agregacijskim učinkom, ki se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih;
- prepreči se krčenje maternice in odloži ali podaljša porod.

Dojenje

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

Plodnost

Tako kot druga NSAID lahko uporaba deksketoprofena 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

Zdravilo Ketesse peroralna raztopina lahko povzroči neželene učinke kot je omotica, motnje vida ali dremavost. V teh primerih je zmožnost odzivanja in aktivne udeležbe v prometu ter upravljanja strojev poslabšana.

4.8. Neželeni učinki

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, za katere je bilo v kliničnih preskušanih opisano, da so lahko vsaj potencialno povezani z deksketoprofenom v obliki tablete in neželeni učinki navedeni za deksketoprofen v obliki peroralne raztopine. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti:

Ker je nivo maksimalne plazemske koncentracije deksketoprofena za farmacevtsko obliko peroralna raztopina višji kot je poročano za tablete, ne smemo izključiti možnega večjega tveganja za nastanek neželenih dogodkov.

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	---	---	laringealni edem	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom
Presnovne in prehranske motnje	---	---	anoreksija	---
Psihiatrične motnje	---	nespečnost, anksioznost	---	---
Bolezni živčevja	---	glavobol, omotica, somnolenca	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	navzea 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	---	---	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	---	---	akutna ledvična odpoved, poliurija	nefritis ali nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk	---	---	menstruacijske motnje, motnje prostate	---
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 traktu. Lahko se pojavijo želodčne razjede, perforacije ali krvavitve iz prebavil, ki se včasih končajo s smrtjo, še posebno pri starejših (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Po dajanju zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so opažali gastritis. V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemih, hipertenziji in srčnem popuščanju.

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

Bulozne reakcije, ki vključujejo Stevens Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (zelo redko).

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti velikih 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 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

Simptomatologija po prevelikem odmerku deksketoprofena ni znana. Podobna zdravila so povzročila gastrointestinalne (bruhanje, anoreksija, bolečine v abdomnu) in nevrološke motnje (somnia, vrtoglavica, dezorientacija, glavobol).

V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upošteva bolnikovo klinično stanje. V primeru zaužitja več kot 5 mg/kg pri odraslem ali otroku, je priporočena uporaba aktivnega oglja znotraj ene ure po zaužitju.

Deksketoprofen se lahko odstrani 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 in protirevmatičnih 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 učinek

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

Bioekvivalentna študija je bila izvedena na zdravih prostovoljcih z namenom primerjave 25 mg peroralne raztopine in tablet.

Absorpcija

Deksketoprofen se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi po 15 minutah (območje od 10 do 40 minut).

Primerjava sproščanja med deksketoprofenom v obliki tablete za peroralno uporabo in v obliki peroralne raztopine v odmerku 25 mg je pokazala, da sta obliki bioekvivalentni glede biorazpoložljivosti (AUC). Najvišje koncentracije (C_{max}) so bile približno 20% višje pri peroralni raztopini v primerjavi s tabletami.

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

Porazdelitev

Razpolovni čas porazdelitve deksketoprofena je 0,35 ure, razpolovni čas izločanja 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.

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

Biotransformacija in izločanje

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

Glavna pot izločanja 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 za človeka ne kažejo posebnih tveganj.

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 na živalskem modelu za vso farmakološko skupino NSAID, deksketoprofen lahko 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
metilparahidroksibenzoat
natrijev saharinat
saharoza
makrogol 400
aroma limone
povidon K-90
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
prečiščena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Ketesse peroralna raztopina v vrečici je na voljo v enkratnem odmerku v vrečici iz poliester/aluminij/polietilenske folije nizke gostote. Ena vrečica vsebuje 10 ml peroralne raztopine.

Eno pakiranje vsebuje 2, 4, 10, 20 ali 500 vrečic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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/07/00838/037-041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.06.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.04.2020