

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KETO 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
KETO 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää ketoprofeenia 50 mg tai 100 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelreuman, juveniilin nivelreuman, selkärankareuman, reaktiivisen artriitin ja muiden vastaavanlaisten sidekudossairauksien oireenmukainen hoito.
- Nivelrikon ja kihdin oireenmukainen hoito.
- Postoperatiivisten, posttraumaattisten ja sidekudossairauksiin liittyvien tulehdus-, turvotus- ja kiputilojen hoito, myös odontologiassa.
- Migreenin ehkäisy- ja kohtaushoito.
- Kuukautiskivut.
- Kuumeen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Suurin vuorokausiannos on 200 mg. Hyötyjä ja haittoja on tarkoin harkittava ennen hoidon aloittamista näin suuria annoksia käyttäen. Suurempia annoksia ei suositella.

Ruansulatuskanavan ärsytyksen vähentämiseksi tabletti suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä tai sen jälkeen riittävän nestemäärän, esim. lasillisen vettä kera.

Aikuiset:

Yksilöllisen tarpeen mukaan 50-100 mg 1-2 kertaa vuorokaudessa.

Migreenikohtausta hoidettaessa 50-100 mg heti oireiden ilmaantuessa ja tarvittaessa sama annos 1-2 tunnin kuluttua. Migreenin estohoidossa riittää tavallisesti 50 mg 3 kertaa vuorokaudessa mutta tarvittaessa voidaan antaa 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Lapset:

KETO -tabletit eivät sovi alle 20 kg painaville lapsille. 20-50 kg painaville lapsille ja nuorille suositellaan 25-50 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Yli 50 kg painaville potilaille voidaan antaa aikuisten annostus.

Läkkäät potilaat:

Läkkäät potilaat voivat muita potilaita herkemmin saada haittavaikutuksia tulehduskipulääkkeistä. Annoksen pienentämistä on harkittava etenkin, jos potilaalla on munuaisten-, maksan- tai sydämen vajaatoiminta. Ks. myös kohta 4.4.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Ketoprofeenin annostuksen harventamista tai pienentämistä on harkittava vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville sekä lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-10 ml/min tai S-Krea 116-565 mikromol/l) sairastaville potilaille. Ketoprofeenia ei pidä määrätä potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min tai S-Krea yli 565 mikromol/l) (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ketoprofeenille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ketoprofeeni on vasta-aiheinen potilailla, joilla ketoprofeeni, asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke (NSAID) on aiheuttanut yliherkkyysreaktion kuten bronkospasmin, astmakohtauksen, riniitin, urtikarian tai muun allergisen reaktion. Tällaisilla potilailla on raportoitu vakavia, harvoin kuolemaan johtaneita, anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8).
- Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aikaisemmin todettu gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama.
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Verenvuodoille altistavat tilat kuten verihutaleiden vähäisyys tai niiden toimintahäiriö sekä veren hyytymistä heikentävä sairaus kuten hemofilia tai von Willebrandtin tauti
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.
- Viimeinen raskauskolmannes.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epidemiologisten tietojen perusteella näyttää siltä, että erityisesti suuria annoksia käytettäessä ketoprofeenin toksisuus ruuansulatuskanavassa voi olla muita tulehduskipulääkkeitä voimakkaampaa (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

KETO:n samanaikaista käyttöä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääke) kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 selektiiviset salpaajat, tulee välttää.

Ei-toivottuja vaikutuksia voi minimoida käyttämällä mahdollisimman lyhyen aikaa pienintä vaikuttavaa annosta jolla oireet saadaan hallintaan. (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Läkkäät :

Läkkäillä NSAID-lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, erityisesti gastrointestinaaliverenvuoto ja puhkeama, jotka voivat johtaa kuolemaan, ovat yleisempiä (katso kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpaine- ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkässä käytössä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin

tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.8). Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois ketoprofeenia koskevien tietojen perusteella.

Kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä, ketoprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/ vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

Gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama:

Gastrointestinaalista verenvuotoa, haavaumia tai puhkeamia, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu kaikilla NSAID-lääkkeillä, hoidon kaikissa vaiheissa, myös ilman ennalta varoittavia oireita tai aikaisemmin todettua vakavaa gastrointestinaalitapahtumaa.

Jotkut epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketoprofeeni, erityisesti suurilla annoksilla, voi olla yhteydessä suureen riskiin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta vastaavasti kuin eräillä muillakin NSAID-lääkkeillä (katso myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Gastrointestinaalisten verenvuotojen, haavaumien ja puhkeamien riski on suurempi suurilla NSAID-lääkeannoksilla potilailla joilla on aikaisemmin todettu haavauma, erityisesti silloin kun haavauma on komplisoitunut ja siihen liittyy verenvuotoa tai puhkeama (katso kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito pitää aloittaa alimmalla annoksella. Yhdistelmähoitoa yhdessä suojaavien lääkeaineiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) kanssa tulee harkita näille potilaille, sekä myös potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaista matalaa aspiriiniä lääkitystä tai muuta lääkettä, joka lisää gastrointestinaalista riskiä (katso alla ja 4.5).

Potilailla, joilla on aikaisemmin todettu gastrointestinaalista toksisuutta, varsinkin iäkkäämmillä potilailla, pitäisi raportoida kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti gastrointestinaalisesta verenvuodosta), etenkin hoidon alkuvaiheessa. Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti haavauma- ja verenvuotoriskiä lisäävää lääkitystä, kuten kortikosteroideja, veren hyytymistä ehkäisevää lääkitystä, kuten varfariini, serotoniinin takaisinoton estäjä tai verihiutaleisiin vaikuttavia aineita, kuten aspiriini, tulee kehottaa varovaisuuteen.

Kun gastrointestinaalista verenvuotoa tai haavaumia esiintyy potilailla, jotka saavat KETOa, hoito on keskeytettävä.

NSAID-lääkkeitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu jokin gastrointestinaalinen sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska potilaan tila voi pahentua (katso kohta 4.8).

Ihohaittavaikutukset:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alteimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. KETO-tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen:

KETO voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun KETO-valmistetta käytetään infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Astmaatikoilla ketoprofeeni voi pahentaa astmaoireita.

Astmaatikoilla, joilla on krooninen riniitti, krooninen sinuiitti ja/tai nenän polyyppjä, on muuta väestöä suurempi

riski asetyylisalisyylihappo- ja/tai tulehduskipulääkeallergiaan. KETO-tablettien käyttö voi aiheuttaa astma-kohtauksen tai bronkospasmin, erityisesti potilailla, jotka ovat allergisia asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkkeille.

Ketoprofeeni estää prostaglandiinisynteesiä ja saattaa siten heikentää munuaisverenkiertoa ja glomerusfiltraatiota, mikä saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja nesteretentioon. Sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa tai verenpainetautiä sairastavien potilaiden hemodynaamiikkaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata. Potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, kirroosi, nefroosi tai krooninen munuaisten vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja, tulee munuaisten toimintaa seurata huolellisesti hoidon alussa, erityisesti iäkkäillä potilailla. Myös seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin niiltä potilailta, jotka käyttävät ACE-estäjiä, angiotensiini-reseptorinsalpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja (ks. kohta 4.5).

Maksaentsyymiarvoja on seurattava säännöllisesti erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa potilailla, joilla on ollut maksasairaus tai poikkeavia maksan toiminta-arvoja. Ketoprofeenin käytön yhteydessä on raportoitu keltaisuutta ja hepatiittia, joskin harvoin.

Ketoprofeeni heikentää trombosyyttien toimintaa. Vaikutus hyytymiseen menee ohitse 24 tunnissa viimeisestä annoksesta. Lisääntynyt vuotoriski tulee kuitenkin huomioida hoidettaessa postoperatiivisia potilaita, antikoagulanttihoitoa saavia ja hemofiliapotilaita.

Jos hoidon aikana ilmenee näköhäiriöitä, kuten näön sumentumista, hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Ketoprofeenia ei tule antaa alle 20 kg painaville lapsille, koska ketoprofeenin käytöstä ei pienillä lapsilla ole riittävästi turvallisuustietoa.

Ketoprofeenin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Ketoprofeenin hoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit, H₂-salpaajat, protonipumpun estäjät ja sukralfaatti: Ketoprofeenilla ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia antasidien, H₂-salpaajien, protonipumpun estäjien, sukralfaatin tai ruoan kanssa.

Yhteiskäyttöä ei suositella seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Litium: Ketoprofeeni, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, voi nostaa litiumin pitoisuuden toksiselle tasolle hidastamalla niiden eliminaatiota. Ketoprofeenin ja litiumin samanaikaista käyttöä ilman tarkkaa seurantaä tulisi välttää. Tarvittaessa plasman litiumpitoisuutta tulee seurata tarkoin ja litiumin annosta säädettävä tulehduskipulääkityksen aikana ja sen päättymisen jälkeen.

Muut tulehduskipulääkkeet: Ketoprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n estäjät) tai suuriannoksisten salisylaattien käyttöä samanaikaisesti ei suositella, koska haittavaikutusten kuten ruuansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen riski voi lisääntyä.

Antikoagulantit: NSAID-lääkkeet voivat lisätä antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (katso kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet (tiklopidiini ja klopidooreli): Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa vaikutusta ja lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on seurattava huolellisesti.

Metotreksaatti (annos > 15 mg/viikko): Ketoprofeeni, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, voi nostaa metotreksaatin pitoisuuden toksiselle tasolle hidastamalla niiden eliminaatiota. Ketoprofeenin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ilman tarkkaa seurantaä tulisi välttää. Yhteiskäyttö metotreksaatin kanssa (erityisesti, jos metotreksaattiannokset ovat suuria, > 15 mg/viikko), lisää metotreksaatin hematologista

toksisuutta, joka mahdollisesti liittyy proteiineihin sitoutuneen metotreksaatin vapautumiseen ja alentuneeseen munuaispuhdistumaan.

Varovaisuutta tulee noudattaa seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä:

Kortikosteroidit: lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma (katso kohta 4.4).

Diureetit, ACE-estäjät sekä angiotensiini II-antagonistit: Diureetteja käyttävillä ja erityisesti nestevajauksesta kärsivillä diureetteja käyttävillä potilailla on suurempi riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle, johtuen prostaglandiinin inhibition aiheuttamasta munuaisten verenvirtauksen vähenemisestä. Näiden potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ennen yhteiskäytön aloittamista ja heidän munuaistoimintaansa tulee seurata yhdistelmälääkitystä aloitettaessa (ks. kohta 4.4). ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Metotreksaatti, annos < 15 mg/viikko: Yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana kokoverenkuvaa tulee seurata viikoittain. Jos munuaistoiminnassa esiintyy muutoksia tai potilas on iäkäs, tulee seuranta tiheää.

Pentoksifylliini: Lisääntynyt vuotoriski. Potilaan kliinistä tilaa ja vuotoaikaa on seurattava tiheästi.

Yhteiskäytössä tulee huomioida:

Antitromboottiset aineet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (katso kohta 4.4).

Trombolyytit: Lisääntynyt vuotoriski.

Asetyyylisalisyylihappo: Ristiallergiaa on havaittu asetyyylisalisyylihapon ja muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa. Jos potilas käyttää pientä päivittäistä asetyyylisalisyylihappoannosta veritulppien estoon, tämä on otettava ainakin tuntia ennen ketoprofeenin ottamista (ks. kohta 4.4).

Takrolimuusi, siklosporiini ja aminoglykosidiantibiootit: Ketoprofeeni, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, voi nostaa takrolimuusin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien pitoisuuden toksiselle tasolle hidastamalla niiden eliminaatiota. Käytettäessä yhdessä takrolimuusin tai siklosporiinin kanssa additiivisten munuaistoksisten vaikutusten riski kasvaa, erityisesti iäkkäillä potilailla.

Probenesidi: Probenesidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää ketoprofeenin puhdistumaa ja nostaa ketoprofeenin pitoisuutta plasmassa.

Loop-diureetit: Tulehduskipulääkkeet voivat estää furosemidin ja bumetanidin diureettista vaikutusta mahdollisesti prostaglandiinisynteesin eston kautta.

Verenpainetta alentavat lääkkeet (beetasalpaajat, ACE-estäjät, diureetit): Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää verenpainetta alentavaa vaikutusta (estämällä vasodilatoivien prostaglandiinin toimintaa).

Digoksiini: Digoksiinin pitoisuutta tulee tarkkailla etenkin munuaisinsuffiensiipotilailta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen.

Epidermiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1.5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota, että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ketoprofeenia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ketoprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihäiriöiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen ja pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi ketoprofeeni on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ketoprofeenin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, joten ketoprofeenia ei suositella imettämisen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ketoprofeeni ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulisi varoittaa mahdollisesta uneliaisuudesta, huimauksesta ja kouristuksista tai muista koordinaatiota häiritseviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), jolloin ajamisesta ja muista tarkkuutta vaativista suorituksista on syytä pidättäytyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä ketoprofeenia aikuisilla:

Veri ja imukudos

harvinainen: anemia, verenvuotoanemia, purppura, hemolyysi.

tuntematon: trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio.

Immuunijärjestelmä

tuntematon: anafylaktinen reaktio (mukaan lukien shokki) (ks. kohta 4.3).

Psyykkiset häiriöt

harvinainen: unettomuus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, mielialan lasku, keskittymisvaikeudet.

tuntematon: mielialan vaihtelu.

Hermosto

melko harvinainen: päänsärky, migreenin paheneminen, huimaus, heikotus, muistihäiriöt, uneliaisuus.

harvinainen: parestesiat.

tuntematon: kouristukset, makumuutokset.

Silmät

harvinainen: näköhäiriöt, kuten näön sumentuminen (ks. kohta 4.4), konjunktiviitti, silmän kipu, verkkokalvon verenvuodot.

Kuulo ja tasapainoelin

harvinainen: tinnitus, kuulonalenema.

Sydän

harvinainen: sydämentykytys, tiheälyöntisyys, sydämen vajaatoiminnan paheneminen, rintakipu.

tuntematon: sydämen vajaatoiminta.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaishoidossa) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto

harvinainen: posturaalinen hypotensio, turvotusten lisääntyminen.

tuntematon: verenpaineen nousu, vasodilataatio (siihen liittyvä punastuminen).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

harvinainen: astma, astman paheneminen.

tuntematon: bronkospasmi (erityisesti potilailla, jotka ovat allergisia asetyylilisäylylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille), riniitti.

Ruoansulatuselimistö

yleinen: dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu.

melko harvinainen: ummetus, ripuli, ilmavaivat, gastriitti.

harvinainen: suun kuivuminen, suutulehdus, kielikipu, ienkipu, lisääntynyt syljeneritys, ruokahalun muutokset, mahahaava, pohjukaissuolihaava, koliitti.

tuntematon: ruoansulatuskanavan verenvuoto, melenointi, ruoansulatuskanavan perforaatio, Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat mahalaukuun ja suoleen liittyviä. Peptinen haava, puhkeama tai gastrointestinaalinen verenvuoto, joka voi olla hengenvaarallinen, voi esiintyä erityisesti iäkkäillä potilailla (katso kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, ruoansulatushäiriöitä, vatsakipua, veriulostetta, verioksennusta, haavaista suutulehdusta, koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (katso kohta 4.4.) on raportoitu lääkkeen oton jälkeen. Vähemmän yleisesti on esiintynyt mahatulehdusta.

Maksa ja sappi

harvinainen: keltaisuus, hepatiitti, maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu, pankreatiitti.

Iho ja ihonalainen kudus

melko harvinainen: punoitus, ihottuma, kutina.

tuntematon: valoyliherkkyysoireyhtymät, urtikaria, kroonisen urtikarian paheneminen, hiustenlähtö, angioedeema, rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (erythema multiforme) ja Lyellin oireyhtymä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatie

melko harvinainen: munuaistoiminnan heikkeneminen, pollakisuria, dysuria.

harvinainen: verivirtsaisuus.

tuntematon: munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstiaalinen nefriitti, nefroottinen syndrooma, epänormaalit

munuaisten toimintakokeet kuten seerumin kreatiniiniarvojen kohoaminen.

Sukupuolielimet ja rinnat

harvinainen: välivuoto.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

melko harvinainen: turvotus, väsymys.

harvinainen: paikallinen limakalvoärsytys.

Tutkimukset

harvinainen: painon nousu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on ilmoitettu enimmillään 2,5 g:n ketoprofeeniannoksilla. Useimmissa tapauksissa havaitut oireet ovat olleet hyvänlaatuisia ja rajoittuneet uneliaisuuteen, vetämättömyyteen, pahoinvointiin, oksenteluun ja ylävatsakipuun. Suurten annosten pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa mm. suolistoverenvuotoa tai aiemmin sairastetun maha- tai pohjukaissuolihaavauman uusiutumista.

Spesifistä antidoottia ketoprofeenin yliannostukseen ei ole. Mahdollisten myrkytysten hoito on symptomaattista, johon sisältyy lääkkeen annon lopettaminen ja lääkehiilen anto. Epäiltäessä massiivista yliannostusta suositellaan mahahuuhtelua sekä oireenmukaista tukihoitoa kuivumisen ja mahdollisen asidoosin korjaamiseksi. Virtsaneritystä suositellaan seurattavan. H₂-salpaaja tai protonipumpun estäjä-lääkitystä tulee harkita ruoansulatuskanavan komplikaatioiden estämiseksi. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, lääkkeen poistamiseksi verenkierrosta voidaan käyttää hemodialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Propionihappojohdokset. ATC-koodi: M01AE03

Ketoprofeeni, (RS)-2-(3-bentsoyylifenyyli)-propionihappo, on tulehduskipulääke, jolla on myös antipyreettisiä ja antireumaattisia ominaisuuksia. Ketoprofeeni vaikuttaa pääasiassa vähentämällä prostaglandiinien ja tromboksaanien synteesiä reversiibelisti. Ketoprofeenin analgeettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus voi osittain perustua myös ketoprofeenin kykyyn estää bradykiniiniä. Ketoprofeeni myös stabiloi lysosomaalisia kalvoja osmoottisia vaurioita vastaan, sekä vähentää superoksidiradikaalien tuotantoa tulehdusreaktiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Ketoprofeeni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti oraalisen annon jälkeen. Samanaikaisen ruoan tai antasidien nauttimisen ei ole todettu vaikuttavan merkittävästi ketoprofeenin imeytymiseen. Tutkimuksissa KETO-tabletit erosivat imeytymisprofiililtaan vertailuvalmisteesta niin, että imeytyminen oli hitaampaa, mutta kokonaisimeytyminen oli yhtä suuri kuin vertailuvalmisteella. Plasmassa ketoprofeenin pitoisuuden huippu

saavutetaan keskimäärin tunnin kuluttua lääkkeen ottamisen jälkeen.

Jakautuminen:

Ketoprofeeni sitoutuu vahvasti (> 90 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, ja sen jakaantumistilavuus on noin 0,1-0,2 l/kg. Nivelnesteessä ketoprofeenin pitoisuuden huippu saavutetaan noin 2 tuntia myöhemmin kuin plasmassa. Vaikka ketoprofeenin pitoisuudet nivelnesteessä ovatkin huomattavasti pienempiä kuin plasmassa, saadaan sillä hyvä terapeuttinen vaikutus, sillä ketoprofeenin puoliintumisaika nivelnesteessä on 2-3 kertaa pidempi kuin plasmassa.

Metabolia ja eliminaatio:

Ketoprofeenin ensikierron metabolia on vähäistä. Ketoprofeeni metaboloituu lähes täydellisesti maksassa glukuronidikonjugaateiksi ja erittyy munuaisten kautta virtsaan. Ketoprofeenin puoliintumisaika plasmassa KETO-tablettien nauttimisen jälkeen on noin 2-3 tuntia. Nopean eliminaation ja metabolian ansiosta ketoprofeeni ei sanottavasti kumuloidu elimistöön.

Käyttö maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa:

Munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa ketoprofeenin puoliintumisaika pitenee, mutta annoskorjaus on harvoin tarpeen (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ketoprofeenin akuutti toksisuus hiirillä ja rotilla sekä subkrooninen toksisuus rotilla ja koirilla ilmenee pääasiassa mahan ja ohutsuolen limakalvon haavaumina. Rotat sietivät hyvin oraalisen 4,5 mg/kg päivittäisen ketoprofeeniannoksen eikä vakavia ruuansulatuskanavan limakalvovaurioita todettu 18 kk:n altistuksen jälkeen. On viitteitä siitä, että ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet voivat lisätä epämuodostumien määrää koe-eläimillä. Ketoprofeeni ei aiheuttanut epämuodostumia sikiöille kun sitä annosteltiin 12 mg/kg hiirille ja 9 mg/kg rotille raskauden 5.-15. päivinä. Ketoprofeenin ei ole todettu olevan mutageeninen tai karsinogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

esigelanoitu maissitärkkelys
glyseroli 85 %
hydrattu risiiniöljy
hypromelloosi
mikrokiteinen selluloosa
natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 4000
polydekstroosi
väriaine (titaanidioksidi E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisohjeita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

30 ja 100 tablettia tablettipurkissa (purkki HD-PE muovia ja suljin LD-PE muovia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Puh: 03-615 600
Fax: 03-618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMERO

KETO 50 mg: 12274
KETO 100 mg: 12275

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.01.1997 / 25.02.2002 / 06.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KETO 50 mg tablett, filmdragerad
KETO 100 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 50 mg eller 100 mg ketoprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Tabletten är vit, rund, konvex, med delningsskåra, diameter 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Symtomenlig behandling av ledgångsreumatism, juvenil ledgångsreumatism, ryggradsreumatism, reaktiv artrit och andra motsvarande bindvävssjukdomar.
- Symtomenlig behandling av artros och gikt.
- Behandling av inflammations-, svullnads- och smärttillstånd i anslutning till postoperativa och posttraumatiska sjukdomar samt bindvävssjukdomar, även inom odontologin.
- Förebyggande av migrän och behandling av migränattacker.
- Menstruationssmärter.
- Symtomenlig behandling av feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlets biverkningar kan minskas genom att använda den minsta effektiva dosen och en så kort tid som möjligt för att behandla symtomen (se avsnitt 4.4).

Den största dygnsdosen är 200 mg. Nyttan i förhållande till risken bör noggrant övervägas innan behandlingen inleds vid användning av så här stora doser. Större doser rekommenderas inte.

För att minska irritationen i matspjälkningskanalen rekommenderas det att tabletten tas i samband med eller efter en måltid tillsammans med en tillräcklig mängd vätska, t.ex. ett glas vatten.

Vuxna:

Efter individuellt behov 50–100 mg 1–2 gånger om dygnet.

Vid behandling av en migränattack 50–100 mg genast när symtomen framträder och vid behov motsvarande dos om 1–2 timmar. Som profylax mot migrän räcker det vanligen med 50 mg 3 gånger om dygnet, men vid behov kan det ges 100 mg 2 gånger om dygnet.

Pediatrik population:

KETO-tabletter lämpar sig inte för barn som väger mindre än 20 kg. För barn och unga som väger 20–50 kg rekommenderas 25–50 mg 2 gånger om dygnet. Patienter som väger över 50 kg kan ta samma dos som

vuxna.

Äldre:

Äldre patienter kan lättare än andra patienter få biverkningar av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel. En dosminskning bör övervägas särskilt om patienten har nedsatt njur-, lever- eller hjärtfunktion. Se även avsnitt 4.4.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–10 ml/min eller S-Krea 116–565 mikromol/l) bör man överväga att öka doseringsintervallen eller att minska dosen ketoprofen. Ketoprofen ska inte ordineras patienter som har svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min eller S-Krea över 565 mikromol/l) (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ketoprofen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ketoprofen är kontraindicerat för patienter hos vilka ketoprofen, acetylsalicylsyra eller annat antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel (NSAID) har orsakat en överkänslighetsreaktion, t.ex. bronkospasm, astmaanfall, rinit, urtikaria eller annan allergisk reaktion. Hos sådana patienter har det rapporterats allvarliga anafylaktiska reaktioner som sällan lett till döden (se avsnitt 4.8).
- Aktivt mag- eller duodenalsår eller tidigare konstaterad gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation.
- Tidigare blödning eller perforation i matspjälkningskanalen, vilken anslutit sig till användningen av antiinflammatorisk smärtstillande medicinering.
- Tillstånd som utsätter för blödningar, t.ex. en liten mängd blodplättar eller en funktionsstörning i dem samt en sjukdom som försvagar blodkoagulationen, t.ex. hemofili eller von Willebrandts sjukdom.
- Svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.
- Svårt nedsatt hjärtfunktion.
- Den sista trimestern av en graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Enligt epidemiologiska uppgifter ser det ut som om ketoprofenets toxicitet i matspjälkningskanalen, särskilt vid användning av stora doser, kan vara större än för andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Samtidigt användning av KETO och icke-steroidala antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID-läkemedel), inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2, ska undvikas.

Icke-önskade effekter kan minimeras genom att under en så kort tid som möjligt använda minsta aktiva dos med vilken symtomen kan hållas under kontroll (se avsnitt 4.2 samt varningarna i anslutning till matspjälkningskanalen och cirkulationsorganen nedan).

Äldre:

Biverkningar av NSAID-läkemedel, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, vilka kan leda till döden, är vanligare bland äldre (se avsnitt 4.2).

Effekter på hjärta, cirkulationsorganen och blodcirkulationen i hjärnan:

Eftersom antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel rapporterats vara förknippade med vätskeansamling i kroppen och svullnader, ska patienter med blodtryckssjukdom och/eller lindrig eller medelsvår nedsatt hjärtfunktion följas upp och instrueras på ett adekvat sätt.

Enligt kliniska prövningar och epidemiologisk data kan användning av antiinflammatoriska smärtstillande

läkemedel (särskilt då de används i höga doser och vid långtidsbehandling) vara förknippad med en något ökad risk för artäroklusioner (såsom hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.8). En sådan ökad risk kan inte uteslutas på basis av uppgifterna om ketoprofen.

På samma sätt som andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel ska ketoprofen endast under noggrant övervägande ordineras patienter som har obehandlad/svårbehandlad blodtryckssjukdom, nedsatt hjärtfunktion, en diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom, störning i den perifera blodcirkulationen och/eller i blodcirkulationen i hjärnan. Ordination av långvarig medicinering bör även noga övervägas i fråga om patienter som har kardiovaskulära riskfaktorer (t.ex. blodtryckssjukdom, hyperlipidemi, diabetes, tobaksrökning).

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation:

Gastrointestinal blödning, ulcerationer eller perforationer som kan leda till döden har rapporterats i fråga om alla NSAID-läkemedel i alla skeden av behandlingen, även utan varnande förhandssymtom eller en tidigare konstaterad allvarlig gastrointestinal händelse.

Vissa epidemiologiska observationer tyder på att ketoprofen, särskilt i stora doser, kan vara förenad med stor risk för allvarlig gastrointestinal toxicitet på motsvarande sätt som för vissa andra NSAID-läkemedel (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Risken för gastrointestinal blödning, ulcerationer eller perforationer är större med stora NSAID-läkemedelsdoser hos patienter som tidigare konstaterats ha ulceration, särskilt om ulcerationen har orsakat komplikationer och är förenad med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. För dessa patienter bör behandlingen inledas med den lägsta dosen. Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumphämmare) bör övervägas för dessa patienter, samt även för patienter som samtidigt behöver medicinering med en låg dos aspirin eller annat läkemedel som ökar den gastrointestinala risken (se nedan och 4.5).

Patienter hos vilka det tidigare har konstaterats gastrointestinal toxicitet, i synnerhet hos äldre patienter, bör även alla ovanliga buksymtom (särskilt om gastrointestinal blödning) rapporteras framför allt i början av behandlingen. Patienter som samtidigt får medicinering som ökar risken för ulceration och blödning, t.ex. kortikosteroider, koagulationshinderande läkemedel, t.ex. warfarin, serotoninåterupptagshämmare eller medel som inverkar på blodplättarna, t.ex. aspirin, bör uppmanas till försiktighet.

Då gastrointestinal blödning eller ulceration förekommer hos patienter som får KETO, ska behandlingen avbrytas.

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter som tidigare konstaterats ha en gastrointestinal sjukdom (sårig kolit, Crohns sjukdom), eftersom patientens tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Biverkningar som rör huden:

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om, ibland till och med livshotande, hudreaktioner såsom t.ex. exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys i samband med användning av antiinflammatoriska smärtstillande medel (se avsnitt 4.8). Patienterna är mer benägna att få dessa biverkningar i början av behandlingen. Största delen av dessa biverkningar har framträtt under den första behandlingsmånaden. Användningen av KETO-tabletter bör avslutas genast om patienten uppvisar hudutslag, förändringar som rör slemhinnorna eller andra överkänslighetssymtom.

Kan dölja symtom på underliggande infektioner:

KETO kan dölja infektionssymtom, vilket innebär att inledandet av adekvat behandling kan försenas, vilket förvärrar följderna av infektionen. Detta har observerats ske i samband med bakteriell pneumoni som fåtts utanför sjukhuset och bakteriella komplikationer vid vattkoppor. Då KETO-preparat används för att lindra feber eller smärta i anslutning till en infektion, ska infektionen följas upp noggrant. En patient i öppen vård ska kontakta läkaren om symtomen fortsätter eller förvärras.

Hos astmatiker kan ketoprofen förvärra astmasymtomen.

Astmatiker som har kronisk rinit, kronisk sinusit och/eller polyper i näsan, har större risk än den övriga befolkningen att utveckla allergi mot acetylsalicylsyra och/eller antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel. Användningen av KETO-tabletter kan orsaka ett astmaanfall eller bronkospasm, i synnerhet hos patienter som är allergiska för acetylsalicylsyra eller antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel.

Ketoprofen hämmar prostaglandinsyntes och kan på så sätt försvaga blodcirkulationen i njurarna och glomerusfiltrationen, vilket kan leda till nedsatt njurfunktion och till vätskeretention. Hos patienter som har nedsatt hjärt- eller njurfunktion eller blodtryckssjukdom ska hemodynamiken och njurarnas funktion följas upp. Hos patienter som har nedsatt hjärtfunktion, cirros, nefros eller kroniskt nedsatt njurfunktion eller som använder diuretika, ska njurfunktionen följas noga i början av behandlingen, särskilt hos äldre patienter. Även kaliumhalten i serum ska följas upp, särskilt hos patienter som använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorhämmare eller kaliumsparande diuretika (se avsnitt 4.5).

Leverenzymvärdena ska följas upp regelbundet särskilt vid långvarig behandling av patienter som haft en leversjukdom eller avvikande leverfunktionsvärden. I samband med användning av ketoprofen har det rapporterats ikterus och hepatit, om än sällan.

Ketoprofen försvagar trombocyternas funktion. Effekten på koagulationen går över inom 24 timmar efter den sista dosen. Den ökade blödningsrisken ska emellertid beaktas vid behandlingen av postoperativa patienter, patienter som får antikoagulationsbehandling och patienter med hemofili.

Om det under behandlingen uppkommer synstörningar, t.ex. suddig syn, ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.8).

Ketoprofen ska inte ges barn som väger mindre än 20 kg, eftersom det inte finns tillräckligt med säkerhetsinformation om användningen av ketoprofen på små barn.

Användningen av ketoprofen kan försvaga kvinnans fertilitet och det rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Avslutande av ketoprofenbehandlingen bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antacida, H₂-hämmare, protonpumpshämmare och sukralfat: Ketoprofen har inte farmakokinetiska interaktioner med antacida, H₂-hämmare, protonpumpshämmare, sukralfat eller föda.

Samtidig användning rekommenderas inte med följande läkemedel:

Litium: Ketoprofen kan på samma sätt som andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel höja litiumhalten till toxisk nivå genom att bromsa upp läkemedlets eliminering. Samtidig användning av ketoprofen och litium utan noggrann uppföljning bör undvikas. Vid behov ska litiumhalten i plasma följas upp noga och litiumdosen ska justeras under och efter medicinering med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel.

Andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel: Samtidig användning av ketoprofen och andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare) eller stora doser av salicylater rekommenderas inte, eftersom risken för biverkningar, t.ex. ulcerationer och blödningar i matspjälkningskanalen, kan öka.

Antikoagulanter: NSAID-läkemedel kan öka antikoagulanternas, t.ex. warfarinets effekt (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som förhindrar blodplättarnas aggregation (tiklopidin och klopidogrel): Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan stärka effekten och öka risken för blödning (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning inte kan undvikas, ska patienten noga följas upp.

Metotrexat (dos > 15 mg/vecka): Ketoprofen kan på samma sätt som andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel höja halten metotrexat till toxisk nivå genom att bromsa upp läkemedlets eliminering. Samtidig användning av ketoprofen och metotrexat utan noggrann uppföljning ska undvikas. Samtidig användning med metotrexat (särskilt om metotrexatdoserna är stora, > 15 mg/vecka) ökar metotrexatets hematologiska toxicitet, vilket eventuellt är förenat med att det metotrexat som är bundet till proteiner frigörs och med nedsatt njurclearance.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av följande läkemedel:

Kortikosteroider: ökad risk för att få gastrointestinal blödning eller ulceration (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare samt angiotensin II-antagonister: Patienter som använder diuretika och särskilt de patienter som använder diuretika och lider av vätskebrist har ökad risk för att utveckla nedsatt njurfunktion, vilket beror på sämre blodcirkulation i njurarna orsakad av inhibition av prostaglandiner. Dessa patienter bör vara tillräckligt hydratiserade innan samtidig användning påbörjas och deras njurfunktion bör följas upp när kombinationsmedicinering påbörjas (se avsnitt 4.4). Samtidigt dosering av ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister och cyklooxygenasinhistorer kan leda till nedsatt njurfunktion hos patienter som redan har en funktionsstörning i njurarna (t.ex. patienter som har vätskebrist eller äldre patienter). Följden kan vara akut njurinsufficiens, som emellertid i regel är reversibel. Kombinationen antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister ska användas med försiktighet, i synnerhet hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydratiserade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas när kombinationsmedicinering påbörjas samt med regelbundna intervall under behandlingen.

Metotrexat, dos < 15 mg/vecka: Under de första veckorna av kombinationsbehandlingen ska den fullständiga blod bilden följas upp varje vecka. Om det sker förändringar i njurfunktionen eller det är fråga om en äldre patient, behövs tätare uppföljning.

Pentoxifyllin: Ökad blödningsrisk. Patientens kliniska tillstånd och blödningstiden bör följas upp intensivt.

Vid samtidig användning bör det beaktas:

Antitrombotiska medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Trombolyter: Ökad blödningsrisk.

Acetylsalicylsyra: Korsallergi har observerats med acetylsalicylsyra och övriga antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel. Om patienten använder en liten daglig dos acetylsalicylsyra för att förhindra blodproppar, ska detta tas åtminstone en timme före intaget av ketoprofen (se avsnitt 4.4).

Takrolimus, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika: Ketoprofen, kan på samma sätt som andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel höja koncentrationen av takrolimus, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika till toxisk nivå genom att bromsa upp deras eliminering. Vid samtidig användning med takrolimus och ciklosporin ökar risken för additiva njurtoxiska effekter, särskilt hos äldre patienter.

Probenesid: Samtidig användning med probenesid kan minska ketoprofenets clearance och höja koncentrationen av ketoprofen i plasma.

Loopdiuretika: Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan förhindra den diuretiska effekten av furosemid och bumetanid genom att hämma prostaglandinsyntesen.

Blodtryckssänkande läkemedel (betablockerare, ACE-hämmare, diuretika): Antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan försvaga den blodtryckssänkande effekten (genom att hämma de vasodilaterande prostaglandinernas funktion).

Digoxin: Koncentrationen av digoxin bör följas upp särskilt hos patienter med njurinsufficiens.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inhibition av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller fostrets utveckling. Epidemiologiska studier tyder på att användning av prostaglandinsynteshämmare i början av graviditeten ökar risken för missfall samt hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för hjärt- och kärlmissbildning ökade från under 1 procent till cirka 1,5 procent. Risken befaras öka med högre dos och ju längre läkemedlet används. I djurförsök har det påvisats att användningen av prostaglandinsynteshämmare leder till ökad förstörelse av äggceller (både före och efter implantation) och till ökad fosterdödlighet. I djurförsök har det dessutom rapporterats om en ökad förekomst av missbildningar (bl.a. i hjärt- och cirkulationsorganen) då en prostaglandinsynteshämmare använts under organogenes. Ketoprofen ska inte användas under den första och andra graviditetstrimestern, om det inte är absolut nödvändigt. Om en kvinna som försöker bli gravid eller en kvinna i den första/andra graviditetstrimestern använder ketoprofen, ska dosen vara så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista graviditetstrimestern utsätter fostret för:

- kardiorespiratorisk toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell arteriell hypertension)
- funktionsstörning i njurarna som kan leda till nedsatt njurfunktion och en minskad mängd fostervatten.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under slutet av graviditeten utsätter modern och den nyfödda för:

- en antiaggregationseffekt hos trombocyterna och en eventuell förlängd blödningstid, som också kan förekomma vid låga doser.
- svagare livmoderssammandragningar, vilket kan leda till en försenad eller förlängd förlossning.

Av dessa orsaker är ketoprofen kontraindicerat under den sista graviditetstrimestern.

Amning

Det är inte känt om ketoprofen utsöndras i modersmjölk, och därför rekommenderas ketoprofen inte under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ketoprofen har vanligtvis ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna ska varnas för eventuell dåsigheit, svindel och krampanfall eller andra biverkningar som stör koordinationsförmågan (se avsnitt 4.8), under vilka det är skäl att avhålla sig från att köra eller från andra prestationer som kräver noggrannhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvensgrupper är specificerade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av ketoprofen på vuxna:

Blodet och lymfsystemet

sällsynta: anemi, blödningsanemi, purpura, hemolys.

ingen känd frekvens: trombocytopeni, agranulocytos, benmärgssuppression.

Immunsystemet

ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion (inklusive chock) (se avsnitt 4.3).

Psykiska störningar

sällsynta: sömnlöshet, nervositet, upprördhet, nedsatt sinnesstämning, koncentrationssvårigheter.
ingen känd frekvens: humörsvängningar.

Centrala och perifera nervsystemet

mindre vanliga: huvudvärk, förvärrad migrän, svindel, svaghetskänsla, minnesstörningar, dåsighet.
sällsynt: parestesier.
ingen känd frekvens: krampanfall, smakförändringar.

Ögon

sällsynta: synstörningar, såsom suddig syn (se avsnitt 4.4), konjunktivit, ögonsmärta, blödningar på näthinnan.

Öron och balansorgan

sällsynta: öronsusning, nedsatt hörsel.

Hjärtat

sällsynta: hjärtklappning, takykardi, förvärrad hjärtinsufficiens, bröstsmärta.
ingen känd frekvens: hjärtinsufficiens.

Enligt kliniska undersökningar och epidemiologiska uppgifter kan användningen av antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (i synnerhet vid användning av stora doser och vid långvarig behandling) vara förenad med en något ökad risk för artäroklusioner (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4.).

Blodkär

sällsynta: postural hypotension, ökade svullnader.
ingen känd frekvens: förhöjt blodtryck, vasodilatation (rodnad i anslutning till den).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

sällsynta: astma, förvärrad astma.
ingen känd frekvens: bronkospasm (i synnerhet hos patienter som är allergiska för acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel), rinit.

Magtarmkanalen

vanliga: dyspepsi, illamående, buksmärta, uppkastningar.
mindre vanliga: förstoppning, diarré, gasbesvär, gastrit.
sällsynta: torr mun, muninflammation, tungsmärta, smärta i tandköttet, ökad salivering, förändringar i aptiten, magsår, sår på tolvfingertarmen, kolit.
ingen känd frekvens: blödning i matspjälkningskanalen, melena, perforation av matspjälkningskanalen, förvärrad Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4).

De vanligaste observerade biverkningarna ansluter sig till magsäcken och tarmen. Peptiskt sår, perforation eller gastrointestinal blödning, som kan vara livsfarlig, kan förekomma särskilt hos äldre patienter (se avsnitt 4.4). Illamående, uppkastningar, diarré, gasbesvär, förstoppning, digestionsstörningar, magsmärtor, blodig avföring, hematemes, sårig muninflammation, förvärrad kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter att läkemedlet tagits. Magkatarr har varit mindre vanligt.

Lever och gallvägar

sällsynta: ikterus, hepatit, förhöjda leverenzym, förhöjt bilirubin i serum, pankreatit.

Hud och subkutan vävnad

mindre vanliga: rodnad, eksem, klåda.
ingen känd frekvens: ljusöverkänslighetsreaktioner, urtikaria, förvärrad kronisk urtikaria, håravfall, angioödem, hudreaktioner med blåsor, t.ex. Stevens-Johnsons syndrom (erythema multiforme) och Lyells syndrom (toxisk

epidermal nekrolys) (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

mindre vanliga: nedsatt njurfunktion, pollakisuri, dysuri.

sällsynt: hematuri.

ingen känd frekvens: nedsatt njurfunktion, tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, onormala njurfunktionsprov, t.ex. förhöjda kreatinivärden i serum.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

sällsynt: mellanblödning.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

mindre vanliga: svullnad, trötthet.

sällsynt: lokal slemhinneirritation.

Undersökningar

sällsynt: viktökning.

Rapportering om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplatsen: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Registret över läkemedelsbiverkningar

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoseringsfall har rapporterats med doser på högst 2,5 g ketoprofen. I de flesta fall har de observerade symtomen varit godartade och begränsade till dåsighet, orkeslöshet, illamående, uppkastningar och smärtor i övre buken. Långvarig användning av stora doser kan bl.a. orsaka tarmlödningar eller att tidigare mag- eller duodenalsår förnyas.

Någon specifik antidot för överdos av ketoprofen finns inte. Behandlingen av eventuella förgiftningar är symtomatisk, vilken innebär att administreringen av läkemedlet avslutas och patienten ges medicinskt kol. Vid misstanke om en massiv överdos rekommenderas magsköljning samt symtomlig stödbehandling för att korrigera uttorkning och eventuell acidosis. Det rekommenderas att urinutsöndringen följs upp. Medicinering med H₂-blockerare eller protonpumpshämmare bör övervägas för att förhindra komplikationer i matspjälkningskanalen. Om patienten har nedsatt njurfunktion, kan hemodialys användas för att avlägsna läkemedlet ur blodomloppet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Propionsyraderivat. ATC-kod: M01AE03

Ketoprofen, (RS)-2-(3-benzoylphenyl)-propionsyra, är ett antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel som även har antipyretiska och antireumatiska egenskaper. Ketoprofen verkar i huvudsak genom att minska syntesen av prostaglandiner och tromboxaner reversibelt. Ketoprofenets analgetiska och antiinflammatoriska effekt kan delvis även grunda sig på ketoprofenets förmåga att binda bradykinin. Ketoprofenet stabiliserar även de lysosomala hinnorna mot osmotiska skador och minskar produktionen av superoxida radikaler i inflammationsreaktionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Ketoprofen absorberas snabbt och nästan helt efter oral administration. Samtidigt intag av föda eller antacida har inte i någon betydande grad konstaterats inverka på ketoprofenets absorption. I studier skilde sig KETO-tabletterna till sin absorptionsprofil från jämförelsepreparatet så att absorptionen var långsammare, men den totala absorptionen var lika stor som för jämförelsepreparatet. Koncentrationstoppen av ketoprofen i blodet uppnås i genomsnitt en timme efter att läkemedlet tagits.

Distribution:

Ketoprofen binder starkt (> 90 %) till plasmaproteiner, i huvudsak till albumin, och dess distributionsvolym är cirka 0,1–0,2 l/kg. I ledvätska uppnås ketoprofenets koncentrationstopp cirka 2 timmar senare än i plasmat. Fastän koncentrationerna av ketoprofen i ledvätskan är betydligt mindre än i plasma, fås en god terapeutisk effekt, eftersom ketoprofenets halveringstid i ledvätska är 2–3 gånger längre än i plasma.

Metabolism och eliminering:

Ketoprofenets förstapassagemetabolism är liten. Ketoprofen metaboliseras nästan fullständigt i levern till glukuronidkonjugater och utsöndras via njurarna i urinen. Ketoprofenets halveringstid i plasma är cirka 2–3 timmar efter att KETO-tabletter tagits. Tack vare snabb eliminering och metabolism kumuleras ketoprofen inte i nämnvärd grad i kroppen.

Användning vid nedsatt lever- och njurfunktion:

Vid nedsatt lever- och njurfunktion förlängs ketoprofenets halveringstid, men en doskorrigering behövs sällan (se även avsnitten 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ketoprofenets akuta toxicitet hos möss och råttor samt subkroniska toxicitet hos råttor och hundar framträder i huvudsak som ulceration på slemhinnan i buken och tunntarmen. Råttor tål väl en oral daglig ketoprofendos på 4,5 mg/kg och allvarliga slemhinneskador i matspjälkningskanalen har inte konstaterats efter en exponering på 18 månader. Det finns tecken på att icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel kan öka mängden missbildningar hos försöksdjuren. Ketoprofen orsakade inte missbildningar hos fostret med en dos på 12 mg/kg för möss och på 9 mg/kg för råttor under 5–15 dagen av dräktigheten. Ketoprofen har inte konstaterats vara en mutagen eller karcinogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

pregelatiniserad majsstärkelse
glycerol 85 %
hydrerad ricinolja
hypromellos
mikrokristallisk cellulosa
natriumlaurylsulfat

Filmdragering:

hypromellos
makrogol 4000
polydextros
färgämne (titandioxid E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tablettburk med 30 och 100 tabletter (burk av HD-PE-plast och tillslutare av LD-PE-plast).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Tavastehus
Tfn: 03-615 600
Fax: 03-618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KETO 50 mg: 12274
KETO 100 mg: 12275

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.01.1997 / 25.02.2002 / 06.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.06.2020