

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketesse® 25 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 25 mg Dexketoprofen als Dexketoprofen-Trometamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel.

Hellgelbes bis weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker akuter Schmerzen, z. B. Schmerzen des Bewegungsapparates, Regelschmerzen (Dysmenorrhö) und Zahnschmerzen. Ketesse ist zur Behandlung bei Erwachsenen vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die niedrigste wirksame Dosis ist für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, einzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Entsprechend der Art und der Intensität des Schmerzes beträgt die empfohlene Dosis im Allgemeinen 25 mg alle 8 Stunden. Die tägliche Gesamtdosis soll 75 mg nicht überschreiten.

Ketesse ist nicht für eine Langzeittherapie vorgesehen; die Behandlung ist auf die Zeit zu begrenzen, in der die Symptome auftreten.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten wird empfohlen, die Behandlung im unteren Dosierungsbereich (50 mg Tagesgesamtdosis) zu beginnen. Nur bei guter Verträglichkeit kann die Dosis auf die allgemein übliche Dosis für Erwachsene erhöht werden.

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4) sind ältere Patienten besonders engmaschig zu überwachen.

Leberinsuffizienz

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz beginnen die Behandlung mit einer geringeren Dosis (50 mg Tagesgesamtdosis) und sollen engmaschig überwacht werden. Ketesse darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz

Die Anfangsdosis bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60-89 ml/min) ist auf eine Tagesgesamtdosis von 50 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Ketesse

darf bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Kettese wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind, wird das Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die gesamte Menge des Granulats wird direkt auf die Zunge gegeben und nach seiner Auflösung im Mund direkt oder mit einem Glas Wasser hinuntergeschluckt.

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung verringert die Resorptionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb wird bei akuten Schmerzen die Einnahme mindestens 30 Minuten vor den Mahlzeiten empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Kettese darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen bekannt ist, dass Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen oder akute Rhinitis auslösen oder Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme verursachen
- bekannten fotoallergischen oder fototoxischen Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in Verbindung mit einer vorangegangenen NSAR-Behandlung in der Anamnese
- Patienten mit aktiven peptischen Ulzerationen/gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen in der Anamnese
- Patienten mit chronischer Dyspepsie
- Patienten mit anderen aktiven Blutungen oder Blutungsstörungen
- Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz
- Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min)
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 10-15)
- Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder anderen Koagulopathien
- Patienten mit schwerer Dehydratation (hervorgerufen z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme)
- im dritten Trimenon der Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtig anzuwenden bei Patienten mit Allergien in der Anamnese.

Die gleichzeitige Anwendung von Kettese mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, ist zu vermeiden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich enden können, wurden bei allen NSAR zu jeder Zeit während der Behandlung berichtet, mit oder ohne Warnsymptomen oder einer Anamnese von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen. Beim Auftreten einer gastrointestinalen Blutung oder Ulzeration bei Patienten, die Kettese einnehmen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation steigt bei Patienten mit einem Ulkus in der Anamnese mit zunehmender NSAR-Dosis, besonders wenn es Komplikationen einer Hämorrhagie oder Perforation gab (siehe Abschnitt 4.3), sowie bei älteren Menschen.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sollen die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Wie bei allen NSAR muss jeglicher Ösophagitis, Gastritis und/oder jedem peptischen Ulkus in der Anamnese nachgegangen werden, um sicherzustellen, dass eine komplette Abheilung erfolgt ist, bevor eine Therapie mit Dexketoprofen begonnen wird.

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese sind hinsichtlich des Auftretens von Beschwerden im Verdauungstrakt, besonders von gastrointestinalen Blutungen, zu beobachten.

NSAR müssen bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (ulzerative Colitis, Morbus Crohn) in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden, da sich deren Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Kombinationstherapie mit säurehemmenden Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) muss für diese Patienten erwogen werden, sowie für Patienten, die eine Begleittherapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen, erhalten (siehe unten und Abschnitt 4.5). Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, besonders wenn sie älter sind, müssen insbesondere zu Beginn der Behandlung jedes unübliche abdominale Symptom berichten (besonders gastrointestinale Blutung).

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko einer Ulzeration oder Blutung erhöhen, wie orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Hemmer der Plättchenaggregation wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Renale Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei diesen Patienten kann die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Flüssigkeitsretention und zu Ödemen führen. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die Diuretika erhalten oder solchen, die eine Hypovolämie entwickeln können, da bei ihnen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko besteht. Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist während der Behandlung sicherzustellen, um einer Dehydratation und einer möglicherweise assoziierten erhöhten Nephrotoxizität vorzubeugen.

Wie alle NSAR kann Dexketoprofen die Plasmaspiegel von Harnstickstoff und Kreatinin erhöhen. Wie andere Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese kann es Nebenwirkungen im renalen System verursachen, welche zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können.

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatische Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Wie andere NSAR kann Dexketoprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der SGOT- und SGPT-Werte verursachen. Steigen diese Werte deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden.

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Sicherheit

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese, insbesondere bei solchen mit früheren Episoden

von Herzinsuffizienz. Für diese Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines erneuten Herzversagens, da in Verbindung mit NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Dexketoprofen auszuschließen.

Folglich sind Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, manifester ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung nur nach sorgfältiger Abwägung mit Dexketoprofen zu behandeln. Vergleichbare Abwägungen sind auch vor Beginn einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorzunehmen.

Alle nicht-selektiven NSAR können durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Plättchenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Daher wird die Anwendung von Dexketoprofen bei Patienten, die eine andere, die Blutgerinnung störende Therapie erhalten, wie Warfarin oder andere Cumarine oder Heparine, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten leiden häufiger unter Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauffunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwere Hautreaktionen (einige davon mit letalem Ausgang) berichtet, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Es scheint, dass Patienten zu einem frühen Stadium der Therapie das höchste Risiko für diese Reaktionen aufweisen, wobei der Beginn der Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Therapiemonats erfolgt. Ketesse muss beim ersten Auftreten eines Hautausschlages, von Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen können schwere Haut- und Weichteilinfektionen durch Varizellen verursacht werden. Es kann bislang nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR eine Rolle bei der Verschlechterung dieser Infektionen spielen. Daher wird empfohlen, Ketesse bei einer Varizellen-Infektion nicht anzuwenden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Dexketoprofen kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn dieses Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollen einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Weitere Informationen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:

- einer angeborenen Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrurie)
- Dehydratation
- direkt nach einem größeren operativen Eingriff

Wenn von ärztlicher Seite eine Langzeittherapie mit Dexketoprofen als notwendig erachtet wird, sind regelmäßig sowohl Leber- und Nierenfunktion als auch das Blutbild zu überprüfen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn erste Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach einer Einnahme von Ketesse auftreten. Abhängig von den Symptomen müssen medizinisch notwendige Schritte durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden.

Asthma-Patienten mit chronischem Schnupfen, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen haben ein höheres Allergierisiko gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR als der Rest der Bevölkerung. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Asthmaanfälle oder Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten, die allergisch gegen Acetylsalicylsäure oder NSAR sind (siehe Abschnitt 4.3).

Ketesse ist bei Patienten mit Blutbildungsstörungen, systemischem Lupus erythematoses oder Mischkollagenosen mit Vorsicht anzuwenden.

Alkoholkonsum ist zu vermeiden, da Alkohol die Nebenwirkungen von NSAR verstärken kann, insbesondere wenn diese den Gastrointestinaltrakt oder das Zentralnervensystem betreffen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR):

Nicht empfohlene Kombinationen:

- Andere NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) und hohe Salicylat-Dosen (≥ 3 g/Tag): Die gleichzeitige Einnahme verschiedener NSAR kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen.
- Antikoagulantien: NSAR können aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Dexketoprofen und der Hemmung der Plättchenfunktion sowie Schädigung der gastrointestinalen Mukosa die Wirkungen von Antikoagulantien wie z. B. von Warfarin verstärken, (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Kombination nicht vermieden werden kann, soll eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborwerte durchgeführt werden.
- Heparine: Erhöhtes Blutungsrisiko (aufgrund der Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastrointestinalen Mukosa). Wenn die Kombination nicht vermieden werden kann, soll eine engmaschige klinische Beobachtung und Überwachung der Laborwerte durchgeführt werden.
- Kortikosteroide: es besteht ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
- Lithium (beschrieben für verschiedene NSAR): NSAR erhöhen die Lithiumspiegel im Blut, die toxische Werte erreichen können (verminderte renale Lithiumausscheidung). Dieser Parameter muss daher bei Beginn der Behandlung, bei der Dosiseinstellung und nach Beendigung der Behandlung mit Dexketoprofen-Trometamol kontrolliert werden.
- Methotrexat bei Anwendung hoher Dosen von 15 mg/Woche und mehr: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika im Allgemeinen.
- Hydantoine und Sulfonamide: Die toxischen Wirkungen dieser Stoffe können erhöht werden.

Kombinationen, die eine vorsichtige Anwendung erfordern:

- Diuretika, ACE-Hemmer, Aminoglycosidantibiotika und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten: Dexketoprofen kann die Wirkung von Diuretika und anderer antihypertensiver Arzneimittel abschwächen. Bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gemeinsame Anwendung von Substanzen, die die Cyclooxygenase hemmen, sowie von ACE-Hemmern,

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder Aminoglycosidantibiotika zu einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen, die üblicherweise reversibel ist. Im Falle einer gemeinsamen Anwendung von Dexketoprofen und einem Diuretikum ist es wesentlich, sicherzustellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist und die Nierenfunktion am Beginn der Behandlung überwacht wird (siehe Abschnitt 4.4).

- Methotrexat bei der Anwendung geringer Dosen von weniger als 15 mg/Woche: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch nicht-steroidale Antirheumatika im Allgemeinen, wöchentliche Kontrolle des Blutbildes während der ersten Wochen der Kombinationstherapie, verstärkte Überwachung auch bei Vorliegen von leichten Nierenfunktionsstörungen sowie bei älteren Patienten
- Pentoxifyllin: Erhöhtes Blutungsrisiko, verstärkte klinische Überwachung und häufigere Überprüfung der Blutungszeit
- Zidovudin: Eine Woche nach Beginn der NSAR-Behandlung kann durch die toxische Wirkung des Zidovudins auf die Retikulozyten eine schwere Anämie auftreten. Kontrolle des kompletten Blutbildes und der Retikulozytenzahl 1-2 Wochen nach Beginn der NSAR-Behandlung
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen, indem sie diese aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen.

Kombinationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Betarezeptorenblocker: Die Behandlung mit NSAR kann durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die antihypertensive Wirkung vermindern.
- Ciclosporin und Tacrolimus: Durch Beeinflussung renaler Prostaglandin-Wirkungen kann die Nephrotoxizität durch NSAR verstärkt werden. Während der Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion zu überwachen.
- Thrombolytika: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Hemmer der Plättchenaggregation und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs): erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Probenecid: Die Plasmakonzentration von Dexketoprofen kann ansteigen. Diese Wechselwirkung kann auf eine Hemmung der Glucuronidierung und der renalen tubulären Sekretion zurückgeführt werden und erfordert eine Anpassung der Dexketoprofen-Trometamol-Dosis.
- Herzglykoside: NSAR können den Plasmaspiegel der Herzglykoside erhöhen.
- Mifepriston: Es besteht das theoretische Risiko, dass Prostaglandinsynthesehemmer die Wirkung von Mifepriston verändern können. Begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass die Anwendung von NSAR am Tag der Prostaglandingabe weder die Wirkung von Mifepriston oder des Prostaglandins im Hinblick auf Zervixreifeung oder Uteruskontraktilität noch die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs beeinflusst.
- Chinolon-Antibiotika: Ergebnisse an Tieren weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Chinolonen in Kombination mit NSAR das Risiko erhöhen, Krämpfe zu entwickeln.
- Tenofovir: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann den Blut-Harnstoff-Stickstoff und das Serum-Kreatinin erhöhen. Um eine mögliche gemeinsame Beeinflussung der Nierenfunktion gering zu halten, muss die Nierenfunktion überwacht werden.
- Deferasirox: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann das Risiko für gastrointestinale Toxizität erhöhen. Engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.
- Pemetrexed: Durch gemeinsame Anwendung mit NSAR kann die Elimination von Pemetrexed vermindert werden. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn höhere NSAR-Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die Anwendung von NSAR in der Zeit von 2 Tage vor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dexketoprofen ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft und während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryos/Fetus ungünstig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten und auf eine Missbildung des Herzens und auf Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko einer kardialen Missbildung wurde von weniger als 1% auf etwa 1,5% angehoben. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Es zeigte sich, dass die Verabreichung eines Prostaglandinsynthesehemmers bei Tieren zu einem Anstieg der Prä- und Postimplantationsverluste und der embryo-fetalen Letalität führt. Zusätzlich wurde über ein häufigeres Auftreten verschiedener, einschließlich kardiovaskulärer, Missbildungen bei Tieren berichtet, die einen Prostaglandinsynthesehemmer während der Organogenese erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dexketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Dexketoprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Dexketoprofen bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, muss die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Dexketoprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Dexketoprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- *den Fötus folgenden Risiken aussetzen:*
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

- *die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:*
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexketoprofen beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ketesse ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Wie bei anderen NSAR kann die Anwendung von Dexketoprofen die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird für Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Probleme haben, schwanger zu werden, oder die sich Untersuchungen zur Fruchtbarkeit unterziehen, ist zu erwägen, Dexketoprofen abzusetzen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen oder Schläfrigkeit verursachen. In diesen Fällen können die Reaktionsfähigkeit, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten möglichen substanzbezogenen Nebenwirkungen (Darreichungsform Tabletten) sowie die Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung der Darreichungsform Granulat im Beutel berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle, nach Systemorganklassen und Frequenz geordnet, aufgelistet.

SYSTEMORGAN- KLASSE	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100)	Selten (≥1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (<1/10 000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Kehlkopfödem	Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Angst		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit	Parästhesien, Synkope	
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel		Tinnitus
Herzkrankungen		Palpitationen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Flush	Bluthochdruck	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bradypnoe	Bronchospasmen, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und/oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie	Gastritis, Verstopfung, Mundtrockenheit, Blähungen	Magen- und/oder Zwölffingerdarm- geschwür, Blutung oder Perforation infolge Magen- oder Zwölffingerdarm- geschwür (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			hepatozelluläre Schädigung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag	Urtikaria, Akne, vermehrtes Schwitzen	Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom), Angioödeme, Gesichtsödeme, Photosensitivitäts- reaktion, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Akutes Nierenversagen, Polyurie	Nephritis oder nephroti- sches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörungen, Störungen der Prostatafunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Schmerzen, Asthenie, Rigor, Unwohlsein	Periphere Ödeme	
Untersuchungen			Abnorme Leberfunktionstests	

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Natur. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können besonders bei älteren Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Verstopfung, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlechterung einer Colitis und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Einnahme berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet.

Wie bei anderen NSAR können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: aseptische Meningitis, die insbesondere bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses oder Mischkollagenosen vorkommen kann, hämatologische Reaktionen (Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, selten Agranulozytose und Knochenmarkhypoplasie), bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (sehr selten).

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von einigen NSAR (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall, siehe Abschnitt 4.4) verbunden ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Symptome nach einer Überdosis sind nicht bekannt. Ähnliche Arzneimittel haben gastrointestinale (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen) und neurologische (Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen) Beschwerden hervorgerufen.

Im Fall einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung soll eine sofortige symptomatische Therapie entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten eingeleitet werden. Aktivkohle sollte verabreicht werden, wenn mehr als 5 mg/kg von einem Erwachsenen oder einem Kind innerhalb einer Stunde eingenommen worden sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Propionsäurederivate, ATC-Code: M01AE17

Dexketoprofen-Trometamol ist das Trometamolsalz der S-(+)-2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure, ein analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch wirkender Stoff, der zur Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika gehört (ATC-Code M01AE).

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antirheumatika beruht auf der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Cyclooxygenase-Systems. Insbesondere erfolgt eine Hemmung der Umwandlung der Arachidonsäure in die zyklischen Endoperoxide PGG₂ und PGH₂, aus denen die Prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, sowie auch Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxane (TxA₂ und TxB₂) gebildet werden. Außerdem kann die Prostaglandinsynthesehemmung andere Entzündungsmediatoren, beispielsweise die Kinine, beeinflussen indem eine indirekte Wirkung die Hauptwirkung additiv ergänzt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Experimentell wurde bei Tieren und Menschen gezeigt, dass Dexketoprofen die Cyclooxygenase-Isoenzyme COX-1 und COX-2 hemmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an verschiedenen Schmerzmodellen zeigten, dass Dexketoprofen eine effektive analgetische Wirkung besitzt. Der Beginn der analgetischen Wirkung wurde in einigen Studien 30 Minuten nach der Einnahme erreicht. Die Dauer der analgetischen Wirkung betrug 4-6 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zum Vergleich von Dexketoprofen 25 mg Granulat im Beutel und Filmtabletten wurde eine Bioäquivalenzstudie an gesunden Probanden durchgeführt.

Resorption

Dexketoprofen-Trometamol wird nach Einnahme des Granulats im Beutel rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 0,25-0,83 Stunden nach Einnahme mit Wasser und 0,25-2,00 Stunden nach Einnahme ohne Wasser erreicht.

In der Bioäquivalenzstudie war das mit Wasser eingenommene Dexketoprofen 25 mg Granulat im Beutel sowohl hinsichtlich der Gesamtexposition (AUC) als auch der Spitzenkonzentration (C_{max}) bioäquivalent zu den Filmtabletten. Das ohne Wasser verabreichte Dexketoprofen 25 mg Granulat im Beutel erwies sich hinsichtlich der AUC als bioäquivalent zu den Filmtabletten, während die C_{max} beim Granulat im Beutel im Vergleich zu den Filmtabletten etwas niedriger war. Dieser geringe Unterschied in der C_{max} impliziert einen vernachlässigbaren Unterschied in der Bioverfügbarkeit, der geringfügig außerhalb des 20%-Akzeptanzbereichs liegt (d. h. 20,35 %).

Wenn Dexketoprofen zusammen mit der Nahrung eingenommen wird, verändern sich die AUC-Werte nicht, jedoch sinken die C_{max}-Werte und die Resorptionsgeschwindigkeit ist verringert (vergrößerte t_{max}).

Verteilung

Die Verteilungs- und die Eliminationshalbwertszeit für Dexketoprofen-Trometamol beträgt 0,35 bzw. 1,65 Stunden. Wie bei anderen Stoffen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung (99%) liegt das mittlere Verteilungsvolumen unter 0,25 l/kg.

In pharmakokinetischen Studien mit mehrfacher Anwendung wurde gezeigt, dass die AUC-Werte nach der letzten Gabe des Arzneimittels sich nicht von jenen nach Einmaldosierung unterschieden, was darauf hinweist, dass keine Akkumulation stattfindet.

Biotransformation

Nach Anwendung von Dexketoprofen-Trometamol wird im Harn nur das S-(+)-Enantiomer gefunden, woraus geschlossen werden kann, dass beim Menschen keine Umwandlung in das R-(-)-Enantiomer erfolgt.

Elimination

Die Elimination von Dexketoprofen erfolgt hauptsächlich durch Glucuronidierung und anschließende renale Ausscheidung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Immunpharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur chronischen Toxizität bei Mäusen und Affen ergaben für die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) einen Wert, der doppelt so hoch war, wie die empfohlene maximale Dosis für Menschen. Beim Affen wurden als Hauptnebenwirkungen nach Anwendung höherer Dosen Blut in den Fäzes, verringerte Gewichtszunahme und, bei der höchsten Dosis, erosive gastrointestinale Läsionen beobachtet. Diese Effekte traten bei Dosen auf, die einer 14- bis 18-fach höheren Exposition als der empfohlenen maximalen Dosis für Menschen entsprechen.

Es liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf ein kanzerogenes Potenzial von Dexketoprofen vor. In Studien zu Ketoprofen an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf Tumorigenität, jedoch waren bei der letztgenannten Spezies die Studienergebnisse aufgrund der geringen Überlebensrate nicht schlüssig.

Wie für die gesamte Arzneimittelklasse der NSAR bekannt, kann auch Dexketoprofen das embryofetale Überleben in Tiermodellen beeinflussen, zum einen indirekt durch die gastrointestinale Toxizität bei den trächtigen Muttertieren, zum anderen direkt durch Störung der fetalen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mannitol (E 421)
Limonen-Aroma (enthält natürliches Limonen-Aroma, Gummi arabicum und mittelkettige Triglyceride)
Sucralose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelosis-Beutel aus Polyethylenterephthalat-Aluminium-Polyethylen.

Packungen mit 2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 Beuteln oder Bündelpackung mit 500 Beuteln/Packung (5 Packungen zu je 100).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140623

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

03.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.