

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketorin 25 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg ketoprofeenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, päällystämätön, jakourteellinen kapselitabletti, koko 5 x 10 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tilapäiset kipu- ja kuumetilat kuten virusten aiheuttaman nuhakuumeen ja influenssan oireet (kuume, päänsärky, lihas- ja nivelkiput, kurkkukipu), reumasärky, kuukautiskivut ja hammassärky.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat*

1 tabletti 1–3 kertaa vuorokaudessa. Enimmäisannosta (3 tablettia vuorokaudessa) ei saa ylittää.

##### *Pediatriset potilaat*

Alle 12-vuotiaille lapsille vain lääkärin määräyksellä.

Pitkäaikaiseen käyttöön vain lääkärin määräyksellä.

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäät 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*

Ketoprofeenia ei tule käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min tai S-Krea yli 565 mikromol/l), ks. kohta 4.3. Annostuksen harventamista tai pienentämistä on harkittava lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–10 ml/min tai S-Krea 116–565 mikromol/l) sairastaville potilaille.

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4).

## Antotapa

Tabletti on otettava nesteen kanssa. Maha-suolikanavan ärsytyksen vähentämiseksi tabletti suositellaan ottamaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ketoprofeenille, asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Viimeinen raskauskolmannes.
- Potilaat, joille ketoprofeeni, asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut bronkospasmia, astmaa, nuhaa, urtikariaa tai muita allergisia reaktioita. Tällaisilla potilailla on raportoitu vakavia anafylaktisia reaktioita, jotka harvoissa tapauksissa ovat olleet fataaleja (ks. kohta 4.8).
- Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu maha-suolikanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava tai aikaisemmin todettu gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama.
- Verenvuototaipumus tai jokin muu maha-suolikanavan verenvuodoille altistava tila.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min tai S-Krea yli 565 mikromol/l).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jotkut epidemiologiset havainnot viittaavat siihen, että ketoprofeeni, erityisesti suurilla annoksilla, voi olla yhteydessä suureen riskiin vakavasta gastrointestinaalisesta toksisuudesta vastaavasti kuin erällä muillakin tulehduskipulääkkeillä on havaittu (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Ketorinin 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 maha-suolikanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

#### Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, erityisesti gastrointestinaaliverenvuoto ja puhkeama, jotka voivat johtaa kuolemaan, ovat yleisempiä (ks. kohta 4.2).

#### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon:

Erityistä varovaisuutta tarvitaan ennen hoidon aloittamista (potilaan on keskusteltava lääkärin tai apteekkihenkilöstön kanssa), jos potilaalla on verenpainetauti ja/tai sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä, verenpaineen nousua ja turvotuksia.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurilla annoksilla käytettäessä ja pitkässä käytössä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tällaista kohonnutta riskiä ei voida sulkea pois ketoprofeenia koskevien tietojen perusteella, kun sitä käytetään päivittäisinä 25–75 mg vuorokausiannoksina.

Ketoprofeenia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia/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).

#### Munuaisvaikutukset:

Hoidon alussa munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, kirroosi, nefroosi, diureettihoito tai krooninen munuaisten vajaatoiminta, erityisesti jos potilas on iäkäs. Näillä potilailla ketoprofeenin aiheuttama prostaglandiini-inhibitio voi saada aikaan munuaisten verenkierron heikkenemisen, ja seurauksena voi olla munuaisten vajaatoiminta. Seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata etenkin niiltä potilailta, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai kaliumia säästäviä diureetteja. Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää joidenkin verenpainelääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5). Tilapäiskäytössä ja itsehoitoannoksin nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin epätodennäköisiä.

#### Hyperkalemia:

Hyperkalemiaa voi ilmetä erityisesti potilailla, joilla on diabetes, munuaisten vajaatoiminta ja/tai samanaikainen kaliumia säästävä lääkitys (ks. kohta 4.5).

#### Maksavaikutukset:

Jos potilaan maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavat tai potilaalla on anamneesissa maksasairaus, transaminaasiarvoja on seurattava säännöllisesti, etenkin pitkäaikaishoidossa. Ketoprofeenin yhteydessä on kuvattu harvoin keltaisuutta ja maksatulehdusta.

#### Gastrointestinaalinen verenvuoto, haavauma tai puhkeama:

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

Gastrointestinaalisten verenvuotojen, haavaumien ja puhkeamien riski on suurempi suurilla tulehduskipulääkeannoksilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu haavauma, erityisesti silloin kun haavauma on komplisoitunut ja siihen liittyy verenvuotoa tai puhkeama (ks. 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 aspiriini- ja NSAID-lääkitystä tai muuta lääkettä, joka lisää gastrointestinaalista riskiä (ks. alla ja kohta 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 estäjiä tai verihiutaleisiin vaikuttavia aineita, kuten aspiriinia, tiklopidiinia ja klopidogreelia, tai nikorandiilia, on kehotettava varovaisuuteen (ks. kohta 4.5).

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

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

#### Hyytymisjärjestelmään kohdistuvat haittavaikutukset:

Ketoprofeeni heikentää trombosyyttiaktivaatiota ja -aggregaatiota, mutta vaikutus on ohimenevä ja se kestää kerta-annoksen jälkeen alle 24 tuntia. Tämä on syytä huomioida hoidettaessa niitä postoperatiivisia potilaita, joilla on lisääntynyt vuotoriski, antikoagulanttihoitoa saavia potilaita (ks. kohta 4.5), hemofiliapotilaita tai muita potilaita, joilla on hyytymisjärjestelmän toimintaa heikentävä sairaus tai trombosytopenia. Maha-suolikanavan verenvuodon vaara lisääntyy myös tällä mekanismilla.

#### Ihohaittavaikutukset:

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

#### Vaikutukset fertilitettiin:

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

#### Infektiot:

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, infektioaudin yhteydessä on huomattava, että ketoprofeenin tulehdus-, kipu- ja kuumelääkevaikutus voi peittää infektion tavalliset merkit kuten kuumeen.

#### Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen:

Ketorin 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 Ketorinia käytetään infektiin liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

#### Vaikutukset silmiin:

Jos esiintyy näköhäiriöitä kuten näön sumentumista, hoito on keskeytettävä.

#### Allergiset reaktiot:

Kroonista nuhaa, sinuiittia ja/tai nenäpolypoosia sairastavilla astmapotilailla on suurempi riski allergiaan asetyylisalisyylihapolle ja/tai tulehduskipulääkeille kuin muulla väestöllä. Ketoprofeeni voi aiheuttaa astma-kohtauksen tai bronkospasmin, etenkin mikäli potilas on allerginen asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkeille (ks. kohta 4.3).

#### Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*Yhteiskäyttöä ei suositella seuraavien lääkeaineiden kanssa:*

Muut tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät) ja suuret salisylaattiannokset: Gastrointestinaalivaavaumien ja -vuotojen riskin lisääntyminen.

Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä antikoagulanttien, kuten varfariinin ja hepariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4):

- hepariini
- K-vitamiinantagonistit (kuten varfariini)
- verihiutaleiden aggregaation estäjät (kuten tiklopidiini ja klopidooreli)
- trombiinin estäjät (kuten dabigatraani)
- hyytymistekijä Xa:n suorat estäjät (kuten apiksabaani, rivaroksabaani ja edoksabaani).

Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, potilasta tulee seurata huolellisesti myös laboratoriokokein (vuotoaika).

Antitromboottiset aineet (verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet esim. tiklopidiini ja klopidooreli): Lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Litium: Litiumpitoisuus plasmassa saattaa joskus kohota toksiselle tasolle johtuen litiumin alentuneesta erittymisestä munuaisten kautta. Tarvittaessa litiumpitoisuutta plasmassa tulee tarkoin seurata ja annosta tulee tarvittaessa säätää tulehduskipulääkityksen aikana ja sen päättymisen jälkeen.

Metotreksaatti, annos > 15 mg viikossa: Lisääntynyt hematologisen toksisuuden riski, joka mahdollisesti liittyy proteiineihin sitoutuneen metotreksaatin vapautumiseen ja alentuneeseen munuaispuhdistumaan.

*Varovaisuutta tulee noudattaa seuraavien lääkeaineiden yhteiskäytössä:*

Probenesidi: Probenesidi hidastaa ketoprofeenin eliminaatiota kilpailemalla sekä glukuronidaatiosta että tubulaarisesta sekreetiosta. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (esim. kihdin hoidossa), on suositeltavaa pienentää ketoprofeenin annostusta ja seurata potilasta huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten varalta.

ACE:n estäjät ja angiotensiini II -antagonistit: ACE:n 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. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n 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.

Diureetit: Diureetteja käytävillä ja erityisesti nestevajauksesta kärsivillä diureetteja käyttävillä potilailla on suurempi riski munuaisten vajaatoiminnan kehittymiselle, johtuen prostaglandiinien inhibition aiheuttamasta munuaisten verenvirtauksen vähenemisestä. Näiden potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä ennen yhteiskäytön aloittamista ja heidän munuaistoimintaansa tulee seurata yhdistelmälääkitystä aloitettaessa.

Metotreksaatti, annos < 15 mg viikossa: Yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana täydellistä verenkuvaa tulee seurata viikoittain. Jos munuaistoiminnassa esiintyy muutoksia tai potilas on iäkäs, tulee seuranta tihentää.

Kortikosteroidit: Lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto tai haavauma (ks. kohta 4.4). Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilaan tilannetta on huolellisesti seurattava.

Pentoksifylliini: Yhteiskäyttö pentoksifylliinin kanssa voi lisätä vuotoriskiä. Potilaan kliinistä kuvaa ja vuotoaikaa on seurattava.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet): Lisääntynyt riski saada gastrointestinaalinen verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Tenofoviiri: Tenofoviirisoproksiilifumaraatin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi lisätä munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Nikorandiili: Potilailla, joilla on samanaikainen nikorandiililääkitys, on lisääntynyt riski saada vaikeita gastrointestinaalisia komplikaatioita kuten haavauma, puhkeama tai verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Sydänglykosidit: Farmakokineettistä yhteisvaikutusta ketoprofeenin ja digoksiinin välillä ei ole voitu osoittaa. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan erityisesti hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita, koska NSAID-lääkkeet voivat heikentää munuaisten toimintaa ja sydänglykosidien munuaispuhdistumaa.

*Yhteiskäytössä huomioitava:*

Verenpainelääkkeet (beetasalpaajat, ACE:n estäjät, diureetit): Verenpainelääkkeiden teho saattaa heiketä (tulehduskipulääkkeet estävät vasodilatoivien prostaglandiinien toimintaa).

Trombolyytit: Lisääntynyt vuotoriski.

Diabeteslääkkeet: Merkittävät yhteisvaikutukset ketoprofeenin ja oraalisten sokeritautilääkkeiden tai epilepsialääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Ketoprofeeni ei terapeuttisilla plasmapitoisuuksilla syrjäytä näitä lääkkeitä plasman proteiinidoksista eikä vaikuta niiden farmakokinetiikkaan tai -dynamiikkaan.

Muut: Ketoprofeeni voi hidastaa metotreksaatin, takrolimuusin, siklosporiinin ja aminoglykosidiantibioottien eliminaatiota (suoraan riippuvaista glomerulusfiltraatiosta) ja lisätä niiden toksisuutta. Yhteisvaikutus on kuitenkin epätodennäköinen matala-annoksisen (reumasairauksien hoidossa käytettävät annokset) metotreksaattihoidon yhteydessä. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja mahdollisuuksien mukaan lääkeannokset on säädettävä seerumin pitoisuusmääritysten perusteella.

Hyperkalemiariski: Tietyt lääkevalmisteet tai kokonaiset terapeuttiset luokat voivat edistää hyperkalemiaa, esimerkiksi kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini-II-reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariini (pienimolekyylinen tai fraktioimaton), siklosporiini, takrolimuusi ja trimetopriimi. Hyperkalemian ilmaantuminen voi johtua kofaktorien mukanaolosta. Hyperkalemiariski lisääntyy, kun edellä mainittuja lääkkeitä annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

Ketorinin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Ketorinia ei täten pidä käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa ketoprofeenilla. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ketoprofeenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun Ketorin-valmisteelle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Ketorin-valmisteeseen käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma/sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrään

väheneeseen (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

Tämän vuoksi Ketorin on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö ketoprofeeni ihmisen rintamaitoon, joten Ketorin-hoitoa ei suositella rintaruokinnan aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Potilaita tulisi varoittaa mahdollisesta uneliaisuudesta, huimauksesta ja kouristuksista. Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, hänen tulisi välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Ketoprofeenin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä maha-suolikanavan alueella ja ovat yleensä annoksesta riippuvaisia. Ylävatsavaivoja on raportoitu 10–30 %:lla potilaista. Vakavia maha-suolikanavan komplikaatioita on raportoitu alle 1 %:lla potilaista, pitkäaikaiskäytössä noin 2 %:lla potilaista. Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu alle 3 %:lla, kardiovaskulaarisia haittoja alle 2 %:lla, munuaisiin ja virtsateihin liittyviä haittavaikutuksia alle 3 %:lla ja ihoreaktioita alle 1 %:lla potilaista. Allergiset reaktiot ovat myös mahdollisia, joskin harvinaisia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Vuotoanemia, purppura, hemolyysi	Trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinlama, hemolyyttinen anemia, leukopenia
Immuuni-järjestelmä				Anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien shokki)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hyponatremia, hyperkalemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus, hermostuneisuus, kiihtyneisyys, keskittymisvaikeudet	Masennus, hallusinaatiot, sekavuus, mielialan muutos
Hermosto		Päänsärky, migreenin paheneminen,	Parestesiat	Kouristukset, makuhäiriö, aseptinen meningiitti

		huimaus, heikotus, uneliaisuus, muistihäiriöt		
Silmät			Näköhäiriöt (ks. kohta 4.4), konjunktiviitti, silmän kipu, verkkokalvon verenvuodot	
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kuulonalenema	
Sydän *)			Sydämentykytys, tiheälyöntisyys, rintakipu	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto *)				Verenpaineen nousu, posturaalinen hypotensio, vasodilataatio, turvotusten lisääntyminen, vaskuliitti (mukaan lukien leukosytoklastinen vaskuliitti)
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Astma	Bronkospasmi (etenkin potilailla, joilla yliherkkyys asetyylihalisyyl- hapolle tai muille tulehduskipu- lääkkeille), nuha
Ruansulatus- elimistö **)	Dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu	Ummetus, ilmavaivat, ripuli, gastritti	Suun kuivuminen, suutulehdus, kielikipu, ienkipu, lisääntynyt syljeneritys, ruokahalun muutokset, melenointi, mahahaava, pohjukaissuolihaava	Koliitin tai Crohnin taudin paheneminen, ruansulatuskanavan verenvuoto ja perforaatio
Maksa ja sappi			Keltaisuus, hepatiitti, pankreatiitti, transaminaasien nousu, kohonnut seerumin bilirubiini (maksasairauden takia)	
Iho ja ihon- alainen kudus ***)		Punoitus, ihottuma, kutina		Nokkosrokko, angioödeema, valoyliherkkyys, alopesia, Stevens– Johnsonin oireyhtymä ( <i>erythema multiforme</i> ), Lyellin oireyhtymä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi



Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoiminnan heikkeneminen, pollakisuria, dysuria	Verivirtsaisuus, nefroottinen syndrooma	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefriittinen syndrooma, poikkeavat munuaisfunktio-kokeiden tulokset
Sukupuolielimet ja rinnat			Välivuoto	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Turvotus, väsymys, paikallinen limakalvoärsytys	
Tutkimukset			Painon nousu	

**\*) Sydän ja verisuonisto:**

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa.

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).

**\*\*\*) Ruuansulatuselimistö:**

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

**\*\*\*\*) Iho ja ihonalainen kudos:**

Rakkuloivat ihoreaktiot kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia).

**Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 vaarattomia ja rajoittuneet horrostilaan, unisuuteen ja pahoinvointiin, oksennukseen ja epigastriumien kipuihin.

Spesifistä antidoottia ketoprofeenin yliannostukseen ei ole. Potilaalle annetaan lääkettä. Epäiltäessä massiivista yliannostusta suositellaan mahahuuhtelua ja oireenmukaista tukihoidoa kuivumisen korjaamiseksi, virtsanerityksen seuraamiseksi ja mahdollisen asidoosin korjaamiseksi.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, lääkkeen poistamiseksi verenkierrosta voidaan käyttää hemodialyysia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset.  
ATC-koodi: M01AE03.

Ketoprofeeni on raseeminen, propionihappojohdannaisiin kuuluva, ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke. Farmakologisen aktiivisuuden katsotaan olevan suurimmaksi osaksi S-enantiomeerilla, ja se perustuu syklo-oksigenaasientsyymien ja prostaglandiinisynteesin estoon. R-enantiomeerin analgeettisen vaikutuksen mekanismia ei tunneta. Ihmisellä 10–15 % annetusta R-ketoprofeenista konvertoituu S-ketoprofeeniksi. Toisin päin konversiota ei tapahdu. Ketoprofeeni alentaa kuumetta estämällä sentraalista prostaglandiinisynteesiä ja lievittää tulehdusta sekä kipua estämällä perifeeristä prostaglandiinisynteesiä, mikä puolestaan vähentää kipua ja tulehdusta voimistavien välittäjäaineiden vapautumista. Ketoprofeenin vaikutukset mahan limakalvon suojamekanismeihin, munuaisverenkiertoon ja trombosyyttifunktioon selittyvät niin ikään prostaglandiinisynteesin estymisellä.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Ketoprofeeni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti oraalisesti annosteltuna. Biologinen hyötyosuus on 90–100 %. Ketoprofeenista sitoutuu 99 % plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, ja jakautumistilavuus on pieni 0,1–0,2 l/kg. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 25 mg tableteilla noin tunnissa ja se on noin 3 mikrog/ml. Terapeuttisena plasmapitoisuutena pidetään 0,3 mikrog/ml. Ketoprofeeni läpäisee veri-aivoesteen ja vakaan tilan vallitessa vapaan ketoprofeenin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä vastaa ketoprofeenin vapaata plasmapitoisuutta. Nivelnesteeseen ketoprofeeni kulkeutuu myös hyvin: pitoisuus nivelnesteessä vastaa plasmapitoisuutta noin 3 tunnin jälkeen annostelusta ja eliminaatio nivelnesteestä on 2,5 kertaa hitaampaa kuin plasmasta. Ketoprofeenin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia. Ketoprofeeni glukuronidoiduu maksassa, ja nämä konjugaatit erittyvät munuaisten kautta virtsaan. Merkityksetön määrä erittyy muuttumattomana munuaisten kautta ja alle 1 % erittyy sappeen. Munuaisten vajaatoiminnassa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ketoprofeenin eliminaatio hidastuu.

### **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 maha-suolikanavan 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**

Mannitoli (E421)  
Maissitärkkelys  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Povidoni

Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus; 8 ja 15 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12388

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.3.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.8.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketorin 25 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 25 mg ketoprofen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, odragerad kapseltablett med brytskåra, storlek 5 x 10 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga smärt- och febertillstånd, såsom virusorsakad förkyllning och influensasymptom (feber, huvudvärk, muskel- och ledsmärta, halsont), smärta i samband med reumatism, menstruationssmärter och tandvärk.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna och över 12-åringar*

1 tablett 1–3 gånger per dygn. Den maximala dosen (3 tabletter per dygn) får inte överskridas.

##### *Pediatrisk population*

Endast med läkarordination för barn under 12 år.

För långvarigt bruk endast med läkarordination.

##### *Äldre patienter*

Äldre patienter kan få biverkningar av NSAID-läkemedel lättare än andra patienter. En minskning av dosen bör övervägas särskilt ifall patienten har njur-, lever- eller hjärtsvikt. Se även avsnitt 4.4.

##### *Njur- och leversvikt*

Ketoprofen ska inte användas hos patienter som har svår lever- eller njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min eller S-Krea över 565 mikromol/l), se avsnitt 4.3. Gallring eller minskning av dosen ska övervägas för patienter som lider av lindrig eller medelsvår njursvikt (kreatininclearance 50–10 ml/min eller S-Krea 116–565 mikromol/l).

Den lägsta effektiva dosen ska användas under den kortaste möjliga tiden för att behandla symptomen (se avsnitt 4.4).

## Administreringsätt

Tabletten ska tas med vätska. För att minska irritationen av magtarmkanalen rekommenderas det att tabletten tas i samband med eller efter en måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ketoprofen, acetylsalicylsyra, andra NSAID-läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Den sista graviditetstrimestern.
- Patienter som av ketoprofen, acetylsalicylsyra eller något annat NSAID-läkemedel har fått bronkospasm, astma, snuva, urtikaria eller andra allergiska reaktioner. Hos sådana patienter har det rapporterats om allvarliga anafylaktiska reaktioner, som i sällsynta fall har varit fatala (se avsnitt 4.8).
- Svår hjärtsvikt.
- Tidigare blödning eller perforation i magtarmkanalen associerad med bruk av NSAID-läkemedel.
- Aktivt magsår eller sår på tolvfingertarmen eller tidigare gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer.
- Blödningstendens eller något annat tillstånd som utsätter för blödningar i magtarmkanalen.
- Svår njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min eller S-Krea över 565 mikromol/l).
- Svår leversvikt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

En del epidemiologiska fynd tyder på att ketoprofen, särskilt i stora doser, kan ha ett samband med stor risk för allvarlig gastrointestinal toxicitet, på samma sätt som en del andra NSAID-läkemedel har observerats ha (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Samtidig användning av Ketorin med icke-steroida antiinflammatoriska (NSAID-) läkemedel, medräknat cyklooxygenas-2-selektiva hämmare, ska undvikas.

Icke-önskade effekter kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortaste möjliga tiden för att kontrollera symptomen (se avsnitt 4.2 samt nedan för varningar gällande magtarmkanalen och blodcirkulationsorganen).

#### Äldre patienter:

Hos äldre patienter är biverkningar orsakade av NSAID-läkemedel vanligare, särskilt gastrointestinala blödningar och perforationer som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2).

#### Effekter på hjärtat, blodcirkulationsorganen och blodcirkulationen i hjärnan:

Ifall patienten har förhöjt blodtryck och/eller hjärtsvikt behövs särskild försiktighet innan påbörjande av behandling (patienten ska diskutera med läkaren eller apotekspersonalen) eftersom användning av NSAID-läkemedel har associerats med ansamling av vätska, höjning av blodtrycket och svullnad.

Enligt kliniska studier och epidemiologiska data kan användning av NSAID-läkemedel (särskilt vid användning av stora doser och vid långvarigt bruk) vara associerad med en något förhöjd risk för artäroklusioner (såsom hjärtinfarkt eller stroke). Denna förhöjda risk kan inte uteslutas på basis av data om ketoprofen, då det används som dagliga dygnsdoser på 25–75 mg.

Ketoprofen ska endast ordineras efter noggrant övervägande till patienter som lider av obehandlat/svårbehandlat förhöjt blodtryck, hjärtsvikt, diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom, störningar i perifera blodcirkulationen och/eller hjärnans blodcirkulation. Man ska även noggrant överväga ordinerings av långvarig behandling för patienter som har kardiovaskulära riskfaktorer (såsom förhöjt blodtryck, hyperlipidemi, diabetes, rökning).

#### Effekter på njurarna:

I början av behandlingen ska njurfunktionen övervakas noggrant ifall patienten har hjärtsvikt, cirros, nefros, diuretikabehandling eller kronisk njursvikt, särskilt om patienten är äldre. Hos dessa patienter kan prostaglandininhibitionen som orsakas av ketoprofen försämra blodcirkulationen i njurarna och följden kan vara njursvikt. Kaliumhalten i serum ska övervakas särskilt hos de patienter som använder ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller kaliumsparande diuretika. NSAID-läkemedel kan sänka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5). I tillfälligt bruk och med egenvårdsdoser är dessa biverkningar trots allt osannolika.

#### Hyperkalemi:

Hyperkalemi kan förekomma särskilt hos patienter som har diabetes, njursvikt och/eller samtidig kaliumsparande medicinering (se avsnitt 4.5).

#### Effekter på levern:

Ifall patientens leverfunktionsprover är avvikande eller patienten har en leversjukdom i anamnesen ska transaminasvärdena uppföljas regelbundet, särskilt i långvarig behandling. I samband med användning av ketoprofen har det i sällsynta fall rapporterats om gulsot och leverinflammation.

#### Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer:

Gastrointestinala blödningar, sår eller perforationer, som kan vara dödliga, har rapporterats vid användning av alla typer av NSAID-läkemedel, i alla skeden av behandlingen, även utan förutsäggande varnande symptom eller tidigare konstaterade allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinala blödningar, sår och perforationer är större vid större doser av NSAID-läkemedel hos patienter som tidigare har haft sår, särskilt då såret har komplicerats och associerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter. Hos dessa patienter ska behandlingen påbörjas med den lägsta dosen. Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas för dessa patienter, och även för patienter som behöver samtidig behandling med en låg dos acetylsalicylsyra eller något annat läkemedel som ökar den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter som tidigare har haft gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre patienter, ska rapportera om alla ovanliga magsymptom (särskilt gastrointestinal blödning), speciellt i början av behandlingen. Patienter som samtidigt får läkemedel som ökar risken för sårbildning och blödningar, såsom kortikosteroider, antikoagulantia, såsom warfarin, serotoninåteruptagshämmare eller läkemedel som påverkar trombocyterna, såsom aspirin, tiklopidin, klopidogrel eller nicorandil ska uppmanas till försiktighet (se avsnitt 4.5).

När gastrointestinala blödningar eller sår förekommer hos patienter som får Ketorin ska behandlingen avbrytas.

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

#### Biverkningar på koagulationssystemet:

Ketoprofen försämrar trombocytaktivering och -aggregation, men effekten är övergående och varar i under 24 timmar efter en enkel dos. Detta bör beaktas vid behandling av de postoperativa patienter som har ökad blödningsrisk, får antikoagulantibehandling (se avsnitt 4.5), hemofilpatienter eller andra patienter som har någon sjukdom som försämrar koagulationssystemet eller trombocytopeni. Risken för blödningar i magtarmkanalen förhöjs även med denna mekanism.

#### Biverkningar på huden:

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om svåra, ibland livshotande hudreaktioner, såsom exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienter är mest utsatta för dessa biverkningar i början av behandlingen. Största delen av dessa biverkningar har uppkommit under den första

behandlingsmånaden. Användningen av Ketorin ska avslutas omedelbart ifall utslag, slemhinneförändringar eller andra symptom på överkänslighet förekommer.

#### Effekter på fertiliteten:

Användning av ketoprofen kan försämra kvinnors fertilitet och det rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Avslutning av ketoprofenbehandling bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår barnlöshetsutredningar.

#### Infektioner:

Liksom med andra NSAID-läkemedel ska det observeras att i samband med en infektionssjukdom kan inflammations-, smärt- och feberlindrande effekten av ketoprofen dölja de vanliga tecknen på infektion såsom feber.

#### Döljning av symptom på underliggande infektion:

Ketorin kan dölja infektionssymptom, varvid påbörjande av ändamålsenlig behandling kan fördröjas, vilket förvärrar följderna av infektionen. Detta har observerats hända i samband med bakteriella komplikationer vid lunginflammation förvärvad utanför sjukhuset och vattkoppor. Då Ketorin används för att lindra feber eller värk associerad till en infektion ska infektionen uppföljas tätt. I öppenvård ska patienten ta kontakt med en läkare ifall symptomen fortsätter eller förvärras.

#### Effekter på ögonen:

Ifall synstörningar såsom dimsyn uppträder ska behandlingen avslutas.

#### Allergiska reaktioner:

Astmapatienter som lider av kronisk snuva, sinusit och/eller näspolypos har en större risk för allergi för acetylsalicylsyra och/eller NSAID-läkemedel än resten av befolkningen. Ketoprofen kan orsaka ett astmaanfall eller bronkospasm, särskilt ifall patienten är allergisk mot acetylsalicylsyra eller NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.3).

#### Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Samtidig användning med följande läkemedel rekommenderas inte:*

Andra NSAID-läkemedel (medräknat selektiva COX-2 hämmare) och stora doser av salicylat: Ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar.

Antikoagulantia: NSAID-läkemedel kan öka effekten av antikoagulantia, såsom warfarin och heparin (se avsnitt 4.4):

- heparin
- K-vitaminantagonister (såsom warfarin)
- trombocytaggregationshämmare (såsom tiklopidin och klopidogrel)
- trombinhämmare (såsom dabigatran)
- direkta hämmare av koagulationsfaktor Xa (såsom apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

Ifall samtidig användning inte går att undvika ska patienten övervakas noggrant även med laboratorieprover (blödningstid).

Antitrombotiska medel (läkemedel som hämmar trombocytaggregation t.ex. tiklopidin och klopidogrel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Litium: Litiumkoncentrationen i plasma kan ibland stiga till en toxisk nivå på grund av sänkt utsöndring av litium via njurarna. Vid behov ska plasmans litiumkoncentration följas med noggrant och dosen ska vid behov justeras under NSAID-medicineringen och efter dess avslutande.

Metotrexat, dos > 15 mg per vecka: Ökad risk för hematologisk toxicitet, vilket kan ha samband med frisättningen av proteinbundet metotrexat och nedsatt njurclearance.

*Försiktighet ska iakttas vid samtidigt bruk med följande läkemedel:*

Probenecid: Probenecid fördröjer elimineringen av ketoprofen genom att konkurrera om både glukuronidation och tubulär sekretion. Ifall dessa läkemedel används samtidigt (t.ex. vid behandling av gikt) rekommenderas det att man sänker ketoprosdoseringen och följer upp patienten noggrant för eventuella biverkningar.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare: Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare med cyklooxygenashämmare kan leda till försvagad njurfunktion hos patienter, som sedan tidigare har en störning i njurfunktionen (t.ex. uttorkade patienter och äldre patienter). Akut njursvikt kan uppkomma som följd, men denna är oftast övergående. Kombinationen av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas vid påbörjande av kombinationsbehandlingen och med jämna mellanrum under behandlingen.

Diuretika: Patienter som använder diuretika, särskilt de som lider av vätskebrist, har en större risk för utveckling av njursvikt. Detta beror på att blodcirkulationen i njurarna minskar på grund av prostaglandininhhibition. Dessa patienter ska vara väl hydrerade före påbörjande av kombinationsbehandling, och deras njurfunktion ska övervakas vid påbörjande av kombinationsmedicinering.

Metotrexat, dos < 15 mg per vecka: Under de första veckorna av kombinationsbehandling ska fullständiga blodbilden övervakas veckovis. Ifall det uppstår förändringar i njurfunktionen eller patienten är äldre ska övervakningen göras mer frekvent.

Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala blödningar eller sår (se avsnitt 4.4). Ifall dessa läkemedel används samtidigt ska patientens tillstånd övervakas noggrant.

Pentoxifyllin: Samtidig användning med pentoxifyllin kan öka blödningsrisken. Patientens kliniska bild och blödningstid ska övervakas.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Tenofovir: Samtidig användning av tenofovirdisoproxilfumarat och NSAID-läkemedel kan öka risken för njursvikt.

Nicorandil: Patienter som har samtidig nicorandilmedicinering har en ökad risk för svåra gastrointestinala komplikationer, såsom sår, perforationer eller blödningar (se avsnitt 4.4).

Hjärtglykosider: Inga farmakokinetiska interaktioner mellan ketoprofen och digoxin har kunnat påvisas. Försiktighet rekommenderas ändå särskilt vid behandling av patienter med njursvikt, eftersom NSAID-läkemedel kan försvaga njurfunktionen och njurclearance av hjärtglykosider.

*Observera vid samtidig användning:*

Blodtryckssänkande läkemedel (betablockerare, ACE-hämmare, diuretika): Effekten av blodtryckssänkande läkemedel kan försvagas (NSAID-läkemedel hämmar funktionen av vasodilaterande prostaglandiner).

Trombolytika: Ökad blödningsrisk.



Antidiabetika: Signifikanta interaktioner mellan ketoprofen och orala antidiabetika eller antiepileptika är osannolika. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer tränger ketoprofen inte undan dessa läkemedel från plasmaproteinbindningar, och påverkar inte deras farmakokinetik eller -dynamik.

Övriga: Ketoprofen kan fördröja elimineringen av metotrexat, takrolimus, ciklosporin och aminoglykosidantibiotika (direkt beroende av glomerulusfiltrationen) och öka deras toxicitet. Interaktioner är ändå osannolika vid behandling med en låg dos metotrexat (doser som används vid behandling av reumasjukdomar). Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning och läkemedelsdoserna ska enligt möjlighet justeras enligt serumkoncentrationsbestämningar.

Risk för hyperkalemi: Vissa läkemedel eller hela terapeutiska klasser kan främja hyperkalemi, t.ex. kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, NSAID-läkemedel, heparin (småmolekylärt eller ofraktionerat) ciklosporin, takrolimus och trimetoprim. Uppkomsten av hyperkalemi kan bero på närvaro av kofaktorer. Risken för hyperkalemi ökar då ovanstående läkemedel ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på att intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för missfall och risken för hjärtmissbildning och gastroschis hos fostret. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos och med behandlingens längd. I djurförsök har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster av äggceller och ökad fosterdödlighet. Ökad förekomst av olika missbildningar (bl.a. kardiovaskulära) har dessutom rapporterats enligt djurförsök när prostaglandinsynteshämmare administrerats under organogenesen.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Ketorin orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Ketorin ska därför inte användas under den första och andra graviditetstrimestern, om inte den gravida patientens kliniska tillstånd förutsätter behandling med ketoprofen. Om ketoprofen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller tas under den första eller den andra graviditetstrimestern, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för Ketorin under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Ketorin ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den tredje graviditetstrimestern utsätter fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störning i njurfunktionen, som kan leda till njursvikt och minskad mängd fostervatten (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare vid graviditetens slutskede utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocyttaggregation och eventuellt ökad blödningstid, vilket kan ske redan vid små doser
- försvagade uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att Ketorin är kontraindicerat under den tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3 och 5.3).

## Amning

Man vet inte om ketoprofen utsöndras i människans bröstmjolk, så Ketorin-behandling rekommenderas inte under amning.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör varnas för eventuell sömnhet, svindel och kramper. Ifall dessa symptom uppkommer bör patienten undvika att köra bil och använda maskiner som kräver noggrannhet.

### 4.8 Biverkningar

Biverkningar orsakade av ketoprofen förekommer främst i magtarmkanalen och är i allmänhet dosberoende. Besvär i övre buken har rapporterats hos 10–30 % av patienterna. Allvarliga komplikationer i magtarmkanalen har rapporterats hos under 1 % av patienterna, i långvarigt bruk hos ca 2 % av patienterna. Biverkningar i anslutning till det centrala nervsystemet har rapporterats hos under 3 % av patienterna, kardiovaskulära biverkningar hos under 2 %, njur- och urinvägsbiverkningar hos under 3 % och hudreaktioner hos under 1 % av patienterna. Allergiska reaktioner är också möjliga men sällsynta.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade 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 ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Blödningsanemi, purpura, hemolys	Trombocytopeni, agranulocytos, benmärgssuppression, hemolytisk anemi, leukopeni
Immunsystem-sjukdomar				Anafylaktiska reaktioner (medräknat chock)
Metabolism och nutrition				Hyponatremi, hyperkalemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Psykiatriska sjukdomar			Sömlöshet, nervositet, agitation, koncentrations-svårigheter	Depression, hallucinationer, förvirring, förändring i humöret
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, förvärrad migrän, svindel, svaghetskänsla, sömnhet, minnesstörningar	Parestesier	Kramper, smakstörning, aseptisk meningit
Ögon			Synstörningar (se avsnitt 4.4), konjunktivit, smärta i ögat, blödningar i näthinnan	

Sjukdomar i öron och balansorgan			Tinnitus, hörselnedsättning	
Hjärtsjukdomar *)			Palpitation, takykardi, bröstsmärta	Hjärtsvikt
Vaskulära sjukdomar *)				Förhöjt blodtryck, postural hypotension, vasodilatation, ökad svullnad, vaskulit (medräknat leukocytoklastisk vaskulit)
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Astma	Bronkospasm (särskilt hos patienter som är överkänsliga för acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel), rinit
Magtarmkanalen **)	Dyspepsi, illamående, magsmärtor, kräkningar	Förstoppning, gasbesvär, diarré, gastrit	Muntorrhet, muninflammation, tungsmärta, tandköttssmärta, ökad salivation, aptitförändringar, melena, magsår, sår på tolvfingertarmen	Förvärrad kolit eller Crohns sjukdom, blödning och perforation i magtarmkanalen
Lever och gallvägar			Gulsot, hepatit, pankreatit, förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin i serum (på grund av leversjukdom)	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad ***)		Rodnad, utslag, klåda		Nässelfeber, angioödem, ljusöverkänslighet, alopeci, Stevens–Johnsons syndrom ( <i>erythema multiforme</i> ), Lyells syndrom (toxisk epidermal nekrolys), akut generaliserad exantematös pustulos
Njur- och urinvägs-sjukdomar		Nedsatt njurfunktion, pollakisuri, dysuri	Hematuri, nefrotiskt syndrom	Akut njursvikt, tubulointerstitie II nefrit, nefritiskt syndrom, onormala njurfunktionsprov
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Mellanblödning	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrationsställe			Svullnad, trötthet, lokal slemhinneirritation	
Utredningar			Viktökning	

#### \*) Hjärtat och blodkär:

Svullnad, förhöjt blodtryck och hjärtsvikt har rapporterats i samband med användning av NSAID-läkemedel.

Enligt klinisk forskningsdata och epidemiologiska data kan användning av NSAID-läkemedel (särskilt vid användning av stora doser och vid långtidsbehandling) vara associerat till en något ökad risk för artäroklusioner (såsom hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

#### \*\*\*) Magtarmkanalen:

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, kräkningar, 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.

#### \*\*\*) Hud och subkutan vävnad:

Hudreaktioner med blåsor, t.ex. Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta).

#### Rapportering av 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

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 symptomen varit ofarliga och begränsade till letargi, sömnhet, illamående, kräkningar och smärtor i epigastrium.

En specifik antidot för överdos av ketoprofen saknas. Patienten ges medicinskt kol. Vid misstanke om en massiv överdos rekommenderas magsköljning samt symptomlig stödbehandling för att korrigera uttorkning, uppföljning av urinutsöndring och korrigering av en eventuell acidosis.

Om patienten har nedsatt njurfunktion, kan hemodialys användas för att avlägsna läkemedlet ur blodomloppet.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiinflammatoriska och antireumatiska medel, propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE03.

Ketoprofen är ett racemiskt läkemedel som tillhör propionsyraderivaten och de icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medlen. S-enantiomeren anses ha största delen av den farmakologiska aktiviteten och den baserar sig på inhibering av cyklooxygenaszymer och prostaglandinsyntes. Mekanismen av R-enantiomerens analgetiska effekt är okänd. Hos människan konverteras 10–15 % av intaget R-ketoprofen till S-ketoprofen. Andra vägen sker ingen konversion.

Ketoprofen sänker feber genom att inhibera central prostaglandinsyntes och lindrar inflammation och smärta genom att inhibera perifer prostaglandinsyntes, vilket i sin tur sänker frisättningen av transmittorer som ökar smärta och inflammation. Inhibitionen av prostaglandinsyntesen förklarar även effekterna av ketoprofen på magslemhinnans skyddsmekanismer, blodcirkulationen i njurarna och trombocytfunktionen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ketoprofen absorberas snabbt och nästan fullständig efter oral administrering. Biotillgängligheten är 90–100 %. 99 % av ketoprofenet binds till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin, och distributionsvolymen är liten, 0,1–0,2 l/kg. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås med 25 mg tabletter på ungefär en timme och är ca 3 mikrog/ml. Den terapeutiska plasmakoncentrationen anses vara 0,3 mikrog/ml. Ketoprofen passerar blod-hjärnbarriären och vid jämviktskoncentration motsvarar koncentrationen av ketoprofen i cerebrospinalvätskan den fria plasmakoncentrationen av ketoprofen. Ketoprofen sprider sig även till ledvätskan väl: koncentrationen i ledvätska motsvarar plasmakoncentrationen efter ca 3 timmar efter administration, och elimineringen från ledvätska är 2,5 gånger långsammare än elimineringen från plasma. Halveringstiden för elimineringen av ketoprofen från plasma är ca 2 timmar. Ketoprofen glukuronideras i levern och dessa konjugat utsöndras via njurarna i urinen. En obetydlig mängd utsöndras oförändrad via njurarna och mindre än 1 % utsöndras i gallan. Vid njursvikt och svår leversvikt fördröjs elimineringen av ketoprofen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den akuta toxiciteten av ketoprofen hos möss och råttor och den subkroniska toxiciteten hos råttor och hundar manifesterar sig i huvudsak som sår i magen och tunntarmen. Råttor tolererade väl en daglig oral ketoprofendos på 4,5 mg/kg och inga allvarliga slemhinneskador på magtarmkanalen konstaterades efter 18 månaders exponering. Det finns data som tyder på att NSAID-läkemedel kan öka mängden missbildningar hos försöksdjur. Ketoprofen orsakade inga missbildningar på foster då det administrerades 12 mg/kg till möss och 9 mg/kg till råttor dag 5–15 under dräktigheten. Ketoprofen har inte konstaterats vara en mutagen eller karcinogen förening.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Majsstärkelse  
Cellulosa, mikrokristallin  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Povidon  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning; 8 och 15 tabletter.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12388

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.6.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 24.3.2006

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.8.2022