

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kettesse 50 mg/2 ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 50 mg deksketoprofeenia (deksketoprofeenitrometamolina).

1 ml injektio-ainetta sisältää 25 mg deksketoprofeenia (deksketoprofeenitrometamolina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 200 mg etanolia (96 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

pH (7,0-8,0)

Osmolariteetti (270–328 mOsmol/l)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean akuutin kivun oireenmukainen hoito, kun lääkkeen ottaminen suun kautta ei ole mahdollista, esim. postoperatiivinen kipu sekä munuaiskivikipu- ja alaselän kipu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 50 mg 8–12 tunnin välein. Tarvittaessa annos voidaan antaa uudelleen joka 6. tunti. Vuorokauden kokonaisannos ei saa ylittää 150 mg:aa.

Kettesse-valmiste on tarkoitettu lyhytaikaiseen hoitoon. Hoidon tulee rajoittua akuuttiin oirekauteen (enintään kaksi päivää). Potilaan tulee siirtyä suun kautta annettavaan kipulääkitykseen heti, kun se on mahdollista.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa oireiden hallintaan (ks. kohta 4.4).

Keskivaikean tai vaikean postoperatiivisen kivun hoidossa Kettesse-valmistetta voidaan tarvittaessa käyttää yhdessä opioidialgeettien kanssa samoilla aikuisten suositusannoksilla (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeellista iäkkäille potilaille. Koska näiden potilaiden munuaisten toiminta kuitenkin on fysiologisesti heikentynyt, suositellaan, että lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa käytetään pienempää annosta eli 50 mg:n kokonaisannosta vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annos on pienennettävä 50 mg:n kokonaisannokseksi vuorokaudessa, jos potilaalla on lievä tai

keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin pisteet 5–9), ja maksan toimintaa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4). Kettesse-valmistetta ei tule antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin pisteet 10–15) (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min) (ks. kohta 4.4), annosta tulee pienentää niin, että kokonaisannos vuorokaudessa on 50 mg. Kettesse-valmistetta ei tule antaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \leq 59 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Kettesse-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei näin ollen ole varmistettu eikä sitä pidä antaa lapsille eikä nuorille.

Antotapa

Kettesse-valmiste voidaan antaa joko lihakseen tai laskimoon.

- Lihakseen antaminen: yhden ampullin sisältö (2 ml) annetaan hitaana injektiona syväälle lihakseen.
- Laskimoon antaminen:
 - Laskimoinfuusio: Valmistettu liuos (valmistus kuvattu kohdassa 6.6) annetaan hitaana 10–30 minuutin laskimoinfuusiona. Liuos on aina suojattava päivänvalolta.
 - Laskimoon annettava bolus: yhden ampullin sisältö (2 ml) annetaan tarvittaessa hitaana, vähintään 15 sekuntia kestäväenä, boluksena laskimoon.

Käsittelyohjeet

Kun Kettesse-valmistetta annetaan lihakseen tai boluksena laskimoon, liuosruiske on annettava heti, kun se on vedetty värillisestä ampullista injektioruiskuun (ks. myös kohdat 6.2 ja 6.6).

Laskimoon annettavaksi tarkoitettu infuusioliuos on laimennettava aseptisesti ja suojattava päivänvalolta (ks. myös kohdat 6.3 ja 6.6). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Kettesse-valmistetta ei saa antaa, jos:

- potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle tulehduskipuläkkeelle (NSAID) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samalla tavoin vaikuttavat aineet (esim. asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipuläkkeet) aiheuttavat potilaalle astmakohtauksen, bronkospasmin, äkillisen riniitin, nenäpolyyppeja, urtikariaa tai angioneuroottista turvotusta
- potilaalla on valoallergia tai fototoksisia reaktioita ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana
- potilaalla on aiemmin todettu tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyvä ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio
- potilaalla on akuutti peptinen haava tai ruoansulatuskanavan verenvuoto tai mikä tahansa aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio
- potilaalla on krooninen dyspepsia
- potilaalla on muita aktiivisia verenvuotoja tai verenvuotohäiriöitä
- potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus
- potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \leq 59 ml/min)
- potilaan maksan toiminta on huomattavasti heikentynyt (Child–Pughin pisteet 10–15)
- potilaalla on verenvuotoalttius ja muita veren hyytymishäiriöitä
- potilaalla on vaikea nestevajaustila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin vuoksi)
- raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

Ketesse-valmistetta ei saa antaa neuraksiaalisesti (intratekaalisesti tai epiduraalisesti), koska se sisältää etanolia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut allergioita.

Ketesse-valmisteen ja muiden tulehduskipulääkkeiden (myös syklo-oksigenaasi 2:n estäjien) yhteiskäyttöä pitää välttää.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alla mainitut ruoansulatuskanavaan sekä verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaarat).

Ruoansulatuskanavaan liittyvä turvallisuus

Ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavoja ja puhkeamia (myös hengenvaarallisia) on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä missä tahansa hoidon vaiheessa myös ilman varoittavia oireita tai aikaisempia vakavia ruoansulatuskanavan oireita. Jos Ketesse-valmistetta saavalla potilaalla esiintyy ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavoja, hoito on keskeytettävä. Ruoansulatuskanavan verenvuotojen, haavojen ja puhkeamien vaara kasvaa, kun käytetään suuria tulehduskipulääkeannoksia. Vaara on suurentunut myös potilailla, joilla on ollut mahahaava, erityisesti kun siihen on liittynyt verenvuotoa tai puhkeamia (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä.

Iäkkäät: Iäkkäät ovat alttiimpia tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksille, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodoille ja puhkeamille, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2). Näille potilaille hoito aloitetaan käyttämällä pienintä mahdollista annosta.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, ennen hoidon aloitusta tulee selvittää, onko potilaalla ollut ruokatorvitulehdus, gastriitti ja/tai mahahaava, jotta voidaan varmistaa niiden täysin parantuneen. Jos potilaalla on esiintynyt ruoansulatuskanavan oireita tai on ollut aikaisempia ruoansulatuskanavan sairauksia, häntä tulee tarkkailla mahan ja ohutsuolen häiriöiden ja erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotojen varalta.

Tulehduskipulääkkeitä tulee antaa varoen, jos potilaalla on ruoansulatuskanavan sairauksia (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), koska hänen tilansa saattaa vaikeutua (ks. kohta 4.8).

Näille potilaille tulee harkita samanaikaista suojälääkitystä (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) samoin kuin potilaille, jotka saavat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa tai muita mahdollisia ruoansulatuskanavan vaurioitumista lisääviä lääkkeitä (ks. alla sekä kohta 4.5). Jos potilaalla on ollut ruoansulatuskanavan sairauksia ja erityisesti, jos kyseessä on iäkäs potilas, häntä tulee kehottaa kertomaan lääkärille kaikista epätavallisista vatsaan liittyvistä oireista (varsinkin ruoansulatuskanavan verenvuodoista), etenkin hoidon alussa.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on samanaikainen haavauman tai verenvuodon vaaraa lisäävä lääkitys, kuten oraaliset kortikosteroidit, antikoagulantit, esim. varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai verihiihtaleiden aggregaatiota estävä lääkitys, esim. asetyylisalisyylihappoa (ks. kohta 4.5)

Munuaisiin liittyvä turvallisuus

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa näille potilaille munuaisten toiminnan heikentymistä ja nesteiden kertymistä sekä turvotusta. Varovaisuutta on noudatettava myös annettaessa valmistetta potilaille, joita hoidetaan diureeteilla, tai potilaille, joille saattaa kehittyä hypovolemia, jolloin nefrotoksisuuden riski lisääntyy tällöin.

Hoidon aikana on varmistettava riittävä nesteensaanti nestevajauksen ja siihen mahdollisesti liittyvän lisääntyneen munuaistoksisuuden välttämiseksi.

Kaikkien muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämäkin valmiste voi nostaa plasman ureatyyppiä ja kreatiniinia. Muiden prostaglandiinisynteesin estäjien tavoin tämäkin valmiste voi haitata munuaistoimintaa, mistä voi olla seurauksena glomerulonefriitti, interstitiaalinfriitti, papillanekroosi, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta on todennäköisempää iäkkäillä potilailla kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

Maksaan liittyvä turvallisuus

Käytettävä varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä valmiste voi ohimenevästi hieman kohottaa joitakin maksa-arvoja ja nostaa myös merkittävästi ALAT- ja ASAT-arvoja. Hoito on lopetettava näiden arvojen suurentuessa huomattavasti.

Heikentynyt maksan toiminta on todennäköisempää iäkkäillä potilailla kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaarinen ja aivoverenkierron turvallisuus

Jos potilaalla on verenpainetauti ja/tai lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta, hänen tilaansa on seurattava ja häntä on neuvottava asianmukaisesti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut sydänsairaus, varsinkin jos hänellä on ollut sydämen vajaatoimintaa, sillä sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski lisääntyy, koska nesteen kertymistä ja turvotusta on raportoitu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Kliiniset ja epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että eräät tulehduskipulääkkeet (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisessa käytössä) saattavat lievästi lisätä valtimotukosten (esim. sydäninfarktin ja aivohalvauksen) riskiä. Deksketoprofeenin käyttöön liittyvän riskin poissulkemiseen ei ole riittävästi tutkimustietoa.

Jos potilaalla on hoitamaton verenpainetauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivoverenkierron sairaus, häntä saa hoitaa deksketoprofeenilla vasta huolellisen harkinnan jälkeen. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauden riskitekijöitä (esim. verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Kaikki ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet voivat estää trombosyyttien aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa estämällä prostaglandiinisynteesiä. Deksketoprofeenin ja ennaltaehkäisevästi annettun pienimolekyylisen hepariinin yhteiskäyttöä leikkauksen jälkeen on tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä yhteiskäytöllä havaittu olevan vaikutusta koagulaatioon. Tästä huolimatta potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos deksketoprofeenia annetaan potilaille, jotka saavat veren hyytymiseen vaikuttavaa lääkettä, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta on iäkkäillä todennäköisempää kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Hyvin harvoin on raportoitu vakavia, joskus jopa hengenvaarallisia, ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Vaara on suurin hoidon alussa; useimmiten ihoreaktio puhkeaa ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Ketesse-hoito tulee keskeyttää heti, jos ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita yliherkkyysoireita ilmenee.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Kettesse 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 Ketesse-valmistetta käytetään infektiin liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat. Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia iho- ja pehmytkudosinfektioita. Tulehduskipulääkkeiden osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei voida tällä hetkellä sulkea pois. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Ketesse-valmisteen käyttöä vesirokon aikana.

Muut tiedot

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on:

- perinnöllinen porfyriiniaineenvaihdunnan häiriö (esim. akuutti ajoittainen porfyria)
- nestevajaustila
- tai heti suuren leikkauksen jälkeen.

Jos lääkäri pitää pitkäaikaista deksketoprofeenihoitoa välttämättömänä, maksan ja munuaisten toimintaa sekä verenkuva on seurattava säännöllisesti.

Vaikeita akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. anafylaktinen shokki) on todettu hyvin harvoin. Hoito on keskeytettävä ensimmäisten vakavien yliherkkyyksireaktioon viittaavien oireiden ilmaantuessa Ketesse-valmisteen ottamisen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisten on ryhdyttävä oireiden mukaisiin tarvittaviin lääketieteellisiin toimenpiteisiin.

Astmapotilailla, joiden astmaan liittyy kroonista nuhaa, kroonista sinuiittia ja/tai nenäpolypoosia, on suurempi riski saada allerginen reaktio asetyylisalisyylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille kuin muulla väestöllä. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astma-kohtauksia tai bronkospasmia, erityisesti potilaille, jotka ovat allergisia asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Kettesse-valmistetta tulee antaa varoen, jos potilaalla on hematopoiettinen häiriö, yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudostauti.

Joissakin yksittäistapauksissa on raportoitu pehmytkudosinfektioiden pahenemista tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Siksi potilaan on syytä kääntyä lääkärin puoleen heti, jos hänelle ilmaantuu bakteeri-infektion oireita tai oireet pahenevat hoidon aikana.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 200 mg alkoholia (etanolia) per 2 ml:n ampulli, mikä vastaa 3 mg/kg/annos (10 % w/v). Alkoholimäärä yhdessä ampullissa (2 ml) tätä lääkevalmistetta vastaa 5 ml:aa olutta tai 2 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Pediatriset potilaat

Käytön turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat yhteisvaikutukset ovat yleisiä tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön yhteydessä:

Ei-suositeltavia yhdistelmiä:

- Muut tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:n selektiiviset estäjät) ja suuret salisylaattianokset (≥ 3 g/vrk): useiden tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi lisätä ruoansulatuskanavan haavojen ja verenvuodon vaaraa synergisesti.
- Antikoagulantit: tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4) deksketoprofeenin voimakkaan plasman proteiineihin sitoutumisen, trombosyyttien toiminnan eston sekä ruoansulatuskanavan limakalvovaurion takia. Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta sekä laboratorio-arvojen tarkkailu on suositeltavaa. Hepariniitit: suurentunut verenvuotoriski (trombosyyttien toiminnan eston ja ruoansulatuskanavan limakalvovaurion takia). Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta ja laboratorio-arvojen tarkkailu on suositeltavaa.
- Kortikosteroidit: ruoansulatuskanavan haavojen ja verenvuotojen vaara kasvaa (ks. kohta 4.4).
- Litium (kuvattu monien tulehduskipulääkkeiden yhteydessä): tulehduskipulääkkeet suurentavat veren litiumpitoisuuksia, jotka voivat saavuttaa myrkyllisen tason (litiumin vähentynyt

erittyminen munuaisten kautta). Litiumpitoisuutta on tarkkailtava deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.

- Metotreksaatti, käytettäessä 15 mg:n tai sitä suurempia viikkoannoksia: metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman pienentymisen takia, mikä johtuu tulehduskipulääkkeistä yleensä.
- Hydantoinit ja sulfonamidit: näiden aineiden toksiset vaikutukset voivat lisääntyä.

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät:

- Diureetit, ACE:n estäjät, antibakteeriset aminoglykosidit ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: Deksketoprofeeni saattaa heikentää diureettien ja muiden antihypertensiivisten lääkkeiden vaikutusta. Joillakin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. dehydraatiopotilailla tai iäkkäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt) samanaikainen syklo-oksigenaasia estävien lääkkeiden, ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai antibakteeristen aminoglykosidien käyttö saattaa aiheuttaa munuaistoiminnan heikentymistä entisestään, mikä on usein korjautuvaa. Deksketoprofeenilla ja diureetilla tapahtuvassa yhdistelmähoidossa on välttämätöntä varmistaa potilaan riittävä nesteytys ja tarkkailla munuaisten toimintaa hoidon alussa (ks. kohta 4.4).
- Metotreksaatti käytettäessä pieniä, alle 15 mg:n viikkoannoksia: metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman vähenemisen takia, mikä johtuu tulehduskipulääkkeistä yleensä. Veriarvoja on tarkkailtava viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Tehostettu tarkkailu on tarpeen, jos munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt, sekä vanhuksia hoidettaessa.
- Pentoksifylliini: lisääntynyt verenvuotoriski. Kliinistä tarkkailua on lisättävä ja vuotoaika on tarkistettava useammin.
- Tsidovudiini: punasolutoksisuuden lisääntymisvaara retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen kautta sekä vakavan anemian ilmeneminen viikko sen jälkeen, kun tulehduskipulääkehoito aloitettiin. Täydellinen verenkuvaa on otettava ja retikulosyyttien määrä on laskettava 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkkeellä annettavan hoidon aloittamisesta.
- Sulfonyyliureat: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumiskohdista.

Yhdistelmät, jotka tulee huomioida:

- Beetasalpaajat: hoito tulehduskipulääkkeellä voi vähentää niiden verenpainetta alentavaa vaikutusta prostaglandiinisynteesin eston kautta.
- Siklosporiini ja takrolimuusi: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä näiden lääkkeiden nefrotoksisuutta munuaisten prostaglandiini-vaikutuksen kautta. Munuaisten toimintaa on tarkkailtava yhdistelmähoidon aikana.
- Trombolyytit: lisääntynyt verenvuodon vaara.
- Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): ruoansulatuskanavan verenvuotojen vaara kasvaa (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: Deksketoprofeenin pitoisuudet plasmassa voivat lisääntyä. Tämä yhteisvaikutus voi johtua estovaikutuksesta munuaistiehyterityksessä ja glukuronikonjugaatioissa ja vaatia deksketoprofeeniannoksen muutosta.
- Sydämglykosidit: Tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa plasman glykosidipitoisuutta.
- Mifepristoni: On olemassa teoreettinen riski, että prostaglandiinisynteesin estäjät voivat muuttaa mifepristonin vaikutusta. Vähäinen näyttö viittaa siihen, että tulehduskipulääkkeiden antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa ei haittaa mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutuksia kohdunkaulan kypsymiseen tai kohdun supistuvuuteen eikä siten vähennä raskauden lääketieteellisen päättämisen kliinistä tehoa.
- Kinoloniantibiootit: Eläintutkimusten tiedot viittaavat siihen, että suuret kinoloniannokset tulehduskipulääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytettyinä voivat lisätä kouristusriskiä.
- Tenofoviiri: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa ureatypen ja kreatiniinin pitoisuutta plasmassa. Munuaisten toimintaa on seurattava siihen kohdistuvan mahdollisen synergistisen vaikutuksen pitämiseksi hallinnassa.
- Deferasiroksi: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa gastrointestinaalisen toksisuuden riskiä. Huolellinen kliininen seuranta on tarpeen, kun

- deferasiroksia käytetään yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa.
- Pemetreksedi: Samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi vähentää pemetreksedin eliminaatiota, joten suuria tulehduskipulääkeannoksia annettaessa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min), tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää 2 vuorokauden aikana ennen pemetreksedin antamista eikä 2 vuorokauden aikana sen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kettesse-valmistetta ei tule käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa vahingollisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tiedot viittaavat lisääntyneeseen keskenmenorisktiin, sydämen epämuodostumarisktiin ja gastroskiirisktiin, kun prostaglandiinisynteesin inhibiittoria on käytetty alkuraskauden aikana. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin inhibiittorin annon on osoitettu johtavan pre- ja postimplantaation lisääntyneeseen epäonnistumiseen ja alkio-sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi lukuisten epämuodostumien, mukaan lukien kardiovaskulaaristen, esiintyvyyden on raportoitu olleen suurempi eläimillä, joille on annettu prostaglandiinisynteesin inhibiittoria organogeneesin aikana. Eläinkokeissa deksketoprofeenilla ei kuitenkaan ole ilmennyt reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Deksketoprofeenin 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 raportoitu valtimotiehyen kuroumaa, kun hoitoa on annettu toisella kolmanneksella; suurin osa tapauksista palautui hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana deksketoprofeenia ei pitäisi antaa, ellei hoito ole ehdottoman välttämätöntä. Annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston mahdollisimman lyhyt, jos deksketoprofeenia annetaan raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana tai naiselle, joka yrittää tulla raskaaksi. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun deksketoprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Deksketoprofeenin käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Kaikki prostaglandiinisynteesin inhibiittorit voivat altistaa

- raskauden viimeisen kolmanneksen aikana sikiön:
 - sydän-keuhkotoksisuudelle (keuhkohypertensio ja ennenaikainen valtimotiehyen kurouma tai sulkeutuminen);
 - munuaisten toiminnan heikentymiselle (ks. yllä olevat tiedot).
- raskauden lopulla äidin ja vastasyntyneen:
 - vuotoajan mahdolliselle pidentymiselle, aggregaation estyminen voi tapahtua pienilläkin hoitoannoksilla
 - kohdun supistusten estymiselle, joka johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Imetys

Deksketoprofeenin erittymisestä äidinmaitoon ihmisellä ei ole tietoa. Kettesse on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin Kettesse saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hedelmättömyyden syitä tutkitaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ketesse-valmiste saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta, näköhäiriöitä tai uneliaisuutta. Reagointikyky ja kyky osallistua aktiivisesti tieliikenteeseen ja käyttää koneita saattavat olla heikentyneitä näissä tapauksissa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja joilla katsotaan olevan ainakin mahdollinen yhteys deksketoprofeenitrometamoliin, sekä markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin esiintyvyyden mukaisessa järjestyksessä:

ELINJÄRJESTELMÄ	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)
Veri ja imukudos	–	Anemia	–	Neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	–	–	Kurkunpään turvotus	Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	–	–	Hyperglykemia, hypoglykemia, hypertriglyseridemia, ruokahaluttomuus	–
Psyykkiset häiriöt	–	Unettomuus	–	–
Hermosto	–	Päänsärky, huimaus, uneliaisuus	Parestesia, synkopee	–
Silmät	–	Näön hämärtyminen	–	–
Kuulo ja tasapainoelin	–	–	Tinnitus	–
Sydän	–	–	Ekstrasystole, takykardia	–
Verisuonisto	–	Hypotensio, punoitus	Hypertensio, pinnallinen laskimotukkotulehdus (tromboflebiitti)	–
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	–	–	Bradypnea	Bronkospasmit, dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu, dyspepsia, ripuli, ummetus, verioksennus, suun kuivuminen	Peptinen haava, peptisen haavan verenvuoto tai peptisen haavan puhkeaminen (ks. kohta 4.4)	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	–	–	Maksasoluvaurio	–
Iho ja ihonalainen kudos	–	Dermatiitti, kutina, ihottuma, hikoilun lisääntyminen	Urtikaria, akne	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, kasvojen turvotus,

				valoyliherkkyys-reaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	–	–	Lihasten ja nivelten jäykkyys, lihaskouristus, selkäkipu	–
Munuaiset ja virtsatiet	–	–	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, polyuria, munuaiskipu, ketonuria, proteinuria	Nefriitti tai nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat	–	–	Kuukautishäiriöt, eturauhasvaivat	–
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu tai reaktio pistosalueella, kuten tulehdus, mustelma, verenvuoto	Kuume, väsymys, kipu, viluntunne	Vilunväristykset, perifeerinen turvotus	–
Tutkimukset	–	–	Poikkeavuudet maksan toimintakokeessa	–

Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Mahdollisia ja erityisesti iäkkäillä potilailla esiintyviä haittavaikutuksia ovat peptinen haava, puhkeama tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, jotka ovat joskus hengenvaarallisia (ks. kohta 4.4). Seuraavia haittoja on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat, ummetus, närästys, mahakipu, veriripuli, verioksenus, haavainen suutulehdus ja paksusuolitulehduksen sekä Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4). Gastriittia on todettu harvoin. Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on raportoitu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa. Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä, koska niitä on havaittu muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä: aseptinen meningiitti, jota saattaa pääasiassa esiintyä potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudostauti, sekä hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, harvemmin agranulosytoosi ja medullaarinen hypoplasia).

Rakkuloiva ihoreaktio, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

Kliiniset tutkimustulokset ja epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö (varsinkin suuriannoksinen ja pitkäaikainen käyttö) voi hieman lisätä valtimotukosten vaaraa (esim. sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ei tunneta. Samanlaiset lääkkeet ovat aiheuttaneet maha-

suolihäiriöitä (oksentelua, ruokahalun puutetta, vatsakipua) ja neurologisia häiriöitä (uneliaisuutta, huimausta, sekavuutta, päänsärkyä).

Jos lääkettä on otettu vahingossa tai liian paljon, oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi potilaan kliinisen tilan mukaan.

Deksketoprofeenitrometamoli voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE17.

Deksketoprofeenitrometamoli on trometamiinin S-(+)-2-(3-bentsoyylifenyylä) propionaattisuola, analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen lääke, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ryhmään (M01AE).

Vaikutusmekanismi

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin vähenemiseen syklo-oksigenaasin reaktioetjun estämisen välityksellä. Erityisesti esto kohdistuu arakidonihapon muuttumiseen syklistiksi endoperoksideiksi, PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ sekä myös prostasykliiniä PGI₂ ja tromboksaaneja (TxA₂ ja TxB₂). Prostaglandiinisynteesin estyminen voi myös vaikuttaa muihin tulehduksen välittäjiin, kuten kiniineihin, aiheuttaen välittömän vaikutuksen lisäksi välillisen vaikutuksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet deksketoprofeenin olevan COX-1- ja COX-2-entsyymitoimintojen estäjä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monilla kipumalleilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että deksketoprofeenilla on tehokas analgeettinen vaikutus.

Lihakseen ja laskimoon annetun deksketoprofeenin analgeettista tehoa on tutkittu monilla kipumalleilla keskivaikean ja vaikean kivun hoidossa leikkausten yhteydessä (ortopedisessa ja gynekologisessa/vatsan alueen kirurgiassa) ja muskuloskeletaalisessa kivussa (akuutin alaselän kivun mallissa) sekä munuaiskivikipukohtauksissa.

Analgeettinen vaikutus ilmeni tutkimuksissa nopeasti, ja tehokkain vaikutus ilmeni 45 minuutin kuluessa. 50 mg:n deksketoprofeeniannoksen analgeettinen vaikutus kestää yleensä 8 tuntia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin kivunlievitystä leikkauksen jälkeen, havaittiin, että opioidien käyttöä voitiin vähentää huomattavasti, kun niitä käytettiin yhdessä Ketesse-valmisteen kanssa. Kun leikkauksen jälkeistä kipua koskevissa tutkimuksissa potilaan säätelemässä kivunlievityksessä morfiinia saaville potilaille annettiin myös deksketoprofeenia, potilaat tarvitsivat huomattavasti (30–45 %) vähemmän morfiinia kuin plaseboryhmän potilaat.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Deksketoprofeenitrometamolihuippupitoisuudet ilmenevät ihmisellä 20 minuutissa (vaihteluväli 10–45 minuuttia) lihakseen annetun annoksen jälkeen. 25–50 mg:n kerta-annoksella AUC on annosriippuvainen sekä lihakseen että laskimoon annettuna.

Jakautuminen

Muiden runsaasti (99 %) plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin deksketoprofeenin jakautumistilavuus on keskimäärin alle 0,25 l/kg. Jakautumisen puoliintumisaika on noin 0,35 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika vaihtelee välillä 1–2,7 tuntia.

Farmakokineettisissä moniannostutkimuksissa todettiin, etteivät viimeisen lihakseen tai laskimoon annetun annoksen jälkeen todetut C_{max} - ja AUC-arvot poikkea yhden annoksen jälkeen todetuista. Tämä viittaa siihen, että lääke ei kumuloidu elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksketoproteenitrometamolien annon jälkeen virtsassa havaitaan ainoastaan S (+) -enantiomeeriä, mikä osoittaa sen, ettei aine muutu ihmisellä R (-) -enantiomeeriksi.

Deksketoproteenin pääasiallinen eliminoitumistie on glukuronidikonjugaatio, jota seuraa erittyminen munuaisten kautta.

Iäkkäät

Sekä yksittäisten että toistuvien annosten jälkeen iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) terveillä tutkimushenkilöillä altistus oli korkeampi (jopa 55 %) kuin nuorilla vapaaehtoisilla, mutta huippupitoisuuksissa ja ajassa, joka kului huippupitoisuuden saavuttamiseen, ei havaittu eroja. Sekä yksittäisten että toistuvien annosten jälkeen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika piteni (jopa 48 %) ja kokonaispuhdistuma pieneni.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja immunofarmakologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä ja apinoilla tehdyissä kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa annokset, jotka eivät aiheuttaneet havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), olivat 2 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. Apinoilla suurilla annoksilla havaittuja merkittävimpiä haittavaikutuksia olivat verinen uloste, painon nousun hidastuminen ja suurimmalla annoksella maha-suolikanavan erosiiviset leesiot. Nämä vaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka vastaavat ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna 14–18 kertaa suurempaa lääkealtistusta.

Karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia eläimillä.

Kuten on todettu kaikkien ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden farmakologiseen ryhmään kuuluvien lääkkeiden kohdalla, myös deksketoproteeni saattaa aiheuttaa muutoksia alkion/sikiön eloonjäämiseen eläimille sekä epäsuorasti vaikuttamalla toksisesti timeiden emojen maha-suolikanavaan että suoraan vaikuttamalla sikiön kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ketesse-valmistetta ei pidä sekoittaa pienessä tilavuudessa (esim. injektioruiskussa) dopamiini-, prometatsiini-, pentatsosiini-, petidiini- tai hydroksitsiiniliuosten kanssa, koska tämä aiheuttaa liuoksen saostumisen.

Kohdan 6.6 mukaisesti valmistettuihin infuusionesteisiin ei saa sekoittaa prometatsiinia tai pentatsosiinia.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Kohdan 6.6 mukaisesti laimennetun liuoksen on todettu olevan kemiallisesti stabiili 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa, jos sitä säilytetään suojattuna päivänvalolta.

Mikrobiologisesti katsottuna valmiste on syytä käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, ovat säilytysolosuhteet ennen käyttöä ja käytönaikaiset säilytysajat käyttäjän vastuulla. Liuosta ei pidä normaalisti säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, jos laimennusta ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Värilliset lasiampullit (lasityyppi I), jotka sisältävät 2 ml injektio-/infuusioneste, liuosta.
Pakkauskoost: 1,5, 6, 10, 20, 50 ja 100 ampullia.
(Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kettesse-valmiste voidaan sekoittaa pieneen määrään (esim. injektioruiskussa) hepariini-, lidokaiini-, morfiini- tai teofylliini-injektionestettä.

Laskimoinfuusiota varten yhden ampullin sisältö (2 ml) Ketesse-valmistetta laimennetaan 30–100 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta, glukosiliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta. Liuos on laimennettava aseptisesti ja suojattava auringonvalolta (ks. myös 6.3).

Laimennettu liuos on kirkas.

Sataan (100) ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta tai glukosiliuosta laimennettu Ketesse injektioneste, liuos tai infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on osoittautunut yhteensopivaksi seuraavien lääkeaineiden kanssa:

dopamiini, hepariini, hydroksitsiini, lidokaiini, morfiini, petidiini ja teofylliini.

Vaikuttavan aineen ei ole osoitettu adsorboituvan, kun Ketesse-valmistetta on säilytetty muovipusseissa tai annosteluvälineissä, jotka on valmistettu etyyliivinyylisetaatista (EVA), selluloosapropionaatista (CP), pientiheyspolyeteenistä (LDPE) tai polyvinyylidikloridista (PVC).

Kettesse-valmiste on kertakäyttöinen ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä. Tarkista liuos silmämääräisesti ennen käyttöä varmistaaksesi, että se on kirkasta ja väritöntä. Valmistetta ei saa käyttää, jos hiukkasia todetaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Menarini International Operations Luxembourg SA
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17583

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.07.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketesse 50 mg/2 ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 2 ml ampull innehåller 50 mg dexketoprofen (som dexketoprofentrometamol).

1 ml injektions-/infusionsvätska innehåller 25 mg dexketoprofen (som dexketoprofentrometamol).

Hjälpämnen med känd effekt: En 2 ml ampull innehåller 200 mg etanol (96 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

pH (7,0–8,0)

Osmolaritet (270–328 mOsmol/l)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av akuta smärttillstånd av måttlig till svår intensitet, som postoperativ smärta, njurkolik och länd-/korsryggsmärta, när peroral administrering inte är möjligt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 50 mg var 8–12:e timme. Vid behov kan doseringen upprepas var 6:e timme. Den totala dagliga dosen bör inte överskrida 150 mg.

Ketesse är avsedd för korttidsbehandling. Behandlingen ska begränsas till den akuta symtomatiska perioden (ej mer än 2 dagar). Patienter bör sättas över på peroral analgetisk behandling så snart det är möjligt.

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vid måttlig till svår postoperativ smärta kan Ketesse användas i samma rekommenderade dos till vuxna i kombination med opioidanalgetika, om så är indicerat (se avsnitt 5.1).

Äldre

Dosjustering är normalt inte nödvändigt hos äldre patienter, men på grund av den fysiologiska sänkningen av njurfunktionen hos äldre patienter rekommenderas dock en lägre dos vid lindrigt nedsatt njurfunktion: 50 mg total dygnsdos (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Dosen ska reduceras till 50 mg dagligen till patienter med mildt till måttligt (Child–Pugh-poäng 5–9) nedsatt leverfunktion och leverfunktionen bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.4). Patienter med gravt

nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-poäng 10–15) ska inte behandlas med Ketesse (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Dosen ska reduceras till 50 mg dagligen till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60–89 ml/min) (se avsnitt 4.4). Patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 59 ml/min) ska inte behandlas med Ketesse (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Kettesse har inte studerats hos barn och ungdomar. Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har således inte fastställts och produkten ska inte användas hos barn och ungdomar.

Administreringssätt

Kettesse kan administreras antingen intramuskulärt eller intravenöst.

- Intramuskulär användning: innehållet i en ampull (2 ml) administreras genom långsam injektion djupt i muskeln.
- Intravenös användning:
 - Intravenös infusion: Den spädda lösningen, beredd enligt avsnitt 6.6, ska ges långsamt under 10–30 min som intravenös infusion. Lösningen ska alltid skyddas mot dagsljus.
 - Intravenös bolusdos: vid behov kan innehållet i en ampull (2 ml) ges som en långsam intravenös bolusdos, under minst 15 sekunder.

Anvisningar för hantering av produkten

När Ketesse administreras intramuskulärt eller som intravenös bolusdos, ska lösningen injiceras direkt efter aspiration ur den färgade ampullen (se också avsnitt 6.2 och 6.6).

För beredning av intravenös infusion ska lösningen spädas aseptiskt och skyddas mot dagsljus (se också avsnitt 6.3 och avsnitt 6.6). Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Kettesse får inte administreras i följande fall:

- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen, annat läkemedel av icke-steroid natur (NSAID) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter hos vilka substanser med liknande effekt (t.ex. acetylsalicylsyra eller annat NSAID) framkallat astmaattack, bronkospasm, akut rinit eller orsakat näspolyper, urtikaria eller angioneurotiskt ödem
- patienter med kända fotoallergiska eller fototoxiska reaktioner vid behandling med ketoprofen eller fibrater
- patienter som fått gastrointestinala blödningar eller perforering vid tidigare behandling med NSAID
- patienter med akut peptiskt sår/gastrointestinal blödning eller någon gastrointestinal blödning, sår eller perforering i anamnesen
- patienter med kronisk dyspepsi
- patienter med annan aktiv blödning eller blödningsrubbnings
- patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit
- patienter med svår hjärtsvikt
- patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 59 ml/min)
- patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-poäng 10–15)
- patienter med blödningsbenägenhet och andra koagulationsrubbnings
- patienter som är allvarligt uttorkade på grund av kräkningar, diarré eller otillräckligt intag av vätska
- under graviditetens tredje trimester och amningsperioden (se avsnitt 4.6).

Neuraxial (intratekal eller epidural) administrering av Ketesse är kontraindicerad p.g.a. dess etanolinnehåll.

4.4 Varningar och försiktighet

Administreras med försiktighet till patienter med allergi i anamnesen.

Samtidig användning av Ketesse och andra NSAID, inklusive cyclooxygenas-2-hämmare, bör undvikas.

Biverkningarna kan minimeras genom att använda minsta verksamma dos och kortast möjliga behandlingstid för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanalen och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal säkerhet

Gastrointestinal blödning, sår och perforering som kan vara fatalt har rapporterats för alla NSAID, vid alla tidpunkter under behandling, med eller utan varningstecken, och oavsett tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala händelser. I fall av gastrointestinal blödning eller sår hos patienter som får Ketesse ska behandlingen avbrytas.

Risken för gastrointestinal blödning, sår eller perforering är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med magsår i anamnesen, särskilt i samband med komplikationer i form av blödning eller perforering (se avsnitt 4.3) och hos äldre personer.

Äldre: Äldre har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforering vilka kan vara fatala (se avsnitt 4.2). Dessa patienter bör inleda behandlingen med den lägsta möjliga dosen.

I likhet med andra NSAID måste anamnes på esofagit, gastrit och/eller magsår kontrolleras för att säkerställa att dessa tillstånd är helt botade innan behandling med dexketoprofen inleds. Patienter med gastrointestinala symptom eller gastrointestinal sjukdom i anamnesen bör kontrolleras noga för matsmältningsstörningar, särskilt gastrointestinala blödningar.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom deras tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas hos dessa patienter och också hos patienter som samtidigt har behov av låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5). Särskilt under initialfasen bör patienter med gastrointestinal toxicitet i anamnesen, speciellt äldre, rapportera alla ovanliga symptom från magen (särskilt gastrointestinal blödning).

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller antitrombotiska medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Renal säkerhet

Försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan användning av NSAID orsaka ytterligare försämrad njurfunktion, vätskeretention och ödem. Försiktighet bör också iakttas hos patienter som genomgår diuretikabehandling och hos patienter som löper risk för hypovolemi, eftersom en ökad risk för nefrotoxicitet då föreligger.

Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen för att förhindra uttorkning och eventuellt tillhörande ökad njurtoxicitet.

I likhet med andra NSAID kan detta läkemedel höja halten av urea, kväve och kreatinin i plasma. Det kan även, liksom andra substanser som hämmar prostaglandinsyntesen, associeras med renala sidoeffekter som kan leda till glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, papillär njurnekros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt njurfunktion jämfört med den övriga befolkningen (se avsnitt 4.2).

Leversäkerhet

Försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion. I likhet med andra NSAID kan detta läkemedel orsaka övergående smärre ökning av vissa leverparametrar såsom signifikant ökade

ASAT och ALAT-värden. I fall av signifikanta öknings av dessa parametrar ska behandlingen avbrytas.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt leverfunktion jämfört med den övriga befolkningen (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär säkerhet

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen. Försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsjukdom i anamnesen, särskilt för de som tidigare haft episoder med hjärtsvikt då det finns en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för dexketoprofen.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med dexketoprofen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Alla icke-selektiva NSAID kan hämma trombocytaggregationen och förlänga blödningstiden via hämning av prostaglandinsyntesen. Samtidig användning av dexketoprofen och profylaktiska doser av lågmolekylärt heparin under postoperativa perioder har undersökts i kontrollerade kliniska studier och ingen inverkan på koagulationen har observerats. Patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, såsom warfarin eller andra kumariner eller hepariner, ska likväl monitoreras noggrant om dexketoprofen administreras (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt kardiovaskulär funktion jämfört med den övriga befolkningen (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

Svåra hudreaktioner, vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall associerat med användning av antiinflammatoriska läkemedel. Patienterna tycks löpa störst risk för dessa biverkningar i början av behandlingen och de flesta fall inträffar under den första behandlingsmånaden. Behandling med Ketesse bör avbrytas vid första förekomsten av hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ketesse kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Ketesse administreras för feber och smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

I vissa undantagsfall kan vattkoppor orsaka allvarliga hud- och mjukdelsinfektioner. Hittills har inte NSAIDs roll i försämringen av dessa infektioner kunnat uteslutas. Därför är det skäl att undvika användning av Ketesse hos patienter med vattkoppor.

Övrig information

Särskild försiktighet krävs hos patienter:

- med medfödd rubbning i porfyrimetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri)
- som är uttorkade
- som nyss genomgått en stor operation.

Om läkaren anser en långsiktig behandling med dexketoprofen vara nödvändig, bör lever- och njurfunktion och blodstatus kontrolleras regelbundet.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har observerats i mycket sällsynta fall. Behandlingen måste avbrytas vid första tecken på allvarliga överkänslighetsreaktioner efter administrering av Ketesse. Beroende på symtomen bör all nödvändig medicinsk behandling påbörjas av hälso- och sjukvårdspersonal.

Patienter med astma i kombination med kronisk rinit, kronisk bihåleinflammation, och/eller näspolyper har en högre risk för allergi mot acetylsalicylsyra och/eller NSAID än resten av befolkningen. Administration av detta läkemedel kan orsaka astmaattacker eller bronkospasm, särskilt hos patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra eller NSAID (se avsnitt 4.3).

Ketesse ska administreras med försiktighet till patienter som lider av hematopoetiska rubbningar, systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävsjukdom.

I enstaka fall har försämring av infektioner i mjukdelarna beskrivits vid användning av NSAID-preparat. Det rekommenderas därför att patienten omedelbart kontaktar läkare om tecken på en ny eller tilltagande bakteriell infektion inträffar under behandlingen.

Detta läkemedel innehåller upp till 200 mg alkohol (etanol) per en 2 ml ampull motsvarande 3 mg/kg/dos (10 % w/v). Mängden i en ampull (2 ml) av detta läkemedel motsvarar 5 ml öl eller 2 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

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

Pediatrik population

Säker användning vid användning hos barn och ungdomar har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner gäller NSAID i allmänhet:

Kombinationer med följande läkemedel rekommenderas ej:

- Andra NSAID (inklusive selektiva cyclooxygenas-2-hämmare) och höga salicylatdoser (≥ 3 g/dag): Samtidig administrering av flera NSAID kan öka risken för gastrointestinala sår och blödningar genom synergi.
- Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom warfarin (se avsnitt 4.4) p.g.a. den höga plasmaproteinbindningen för dexketoprofen, hämning av blodplättfunktionen och skador på gastrointestinal mukosa. Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laborativvärden utföras. Hepariner: Ökad risk för hemorragi (p.g.a. hämning av blodplättfunktionen och skador på gastrointestinal mukosa). Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laborativvärden utföras.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar (se avsnitt 4.4).
- Litium (beskrivet för ett flertal NSAID): NSAID ökar litiumnivåerna i blodet vilka kan uppnå toxiska värden (minskad njurutsöndring av litium). Detta värde måste därför kontrolleras noggrant vid inledning, justering och utsättande av behandling med dexketoprofen.
- Metotrexat vid höga doser, 15 mg/vecka eller mer: Ökad hematologisk metotrexattoxicitet på grund av minskad renal clearance orsakad av antiinflammatoriska medel.
- Hydantoiner och sulfonamider: Den toxiska effekten av dessa ämnen kan stiga.

Kombinationer som kräver försiktighet:

- Diuretika, ACE-hämmare, antibakteriella aminoglykosider och

angiotensin II-receptorantagonister: Dexketoprofen kan reducera effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig behandling med läkemedel som hämmar cyklooxygenas samt ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller antibakteriella aminoglykosider resultera i fortsatt försämring av njurfunktionen, vilken vanligen är reversibel. Vid ordination av dexketoprofen i kombination med ett diuretikum är det viktigt att försäkra sig om att patienten är tillräckligt hydrerad och att njurfunktionen kontrolleras vid behandlingens inledning (se avsnitt 4.4).

- Metotrexat, vid doser lägre än 15 mg/vecka: Ökad hematologisk metotrexatotoxicitet på grund av minskad renal clearance som orsakas av antiinflammatoriska medel i allmänhet. Blodbilden bör kontrolleras varje vecka under de första veckorna av kombinationsbehandlingen. Extra övervakning krävs vid lindrigt nedsatt njurfunktion samt vid behandling av äldre patienter.
- Pentoxifyllin: Ökad risk för blödning. Kräver extra klinisk övervakning och blödningstider ska kontrolleras oftare.
- Zidovudin: Risk för ökad erythrocyttotoxicitet genom inverkan på retikulocyter. Svår anemi en vecka efter att behandling med NSAID har påbörjats. Blodstatus och retikulocytantal ska kontrolleras en till två veckor efter inledning av behandlingen med NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID kan öka den hypoglykemiska effekten hos sulfonylureapreparat genom bortträngning från plasmaproteinbindningsställen.

Kombinationer med följande läkemedel måste beaktas:

- Betablockerare: Behandling med NSAID kan minska betablockerarnas antihypertensiva effekt genom inhibering av prostaglandinsyntesen.
- Ciklosporin och takrolimus: NSAID kan öka nefrotoxiciteten genom renal prostaglandinmedierad effekt. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen kontrolleras.
- Trombolytiska medel: Ökad risk för blödning.
- Antitrombotiska medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för gastrointestinala blödningar (se avsnitt 4.4).
- Probenecid: Plasmakoncentrationer av dexketoprofen kan öka. Interaktionen kan bero på hämning av tubulär sekretion och på glukuronidkonjugering. Kräver justering av dexketoprofendosen.
- Hjärtglykosider: NSAID kan öka glykosidkoncentrationen i plasma.
- Mifepriston: Det finns en teoretisk risk för att prostaglandinsynteshämmare kan påverka effekten av mifepriston. Det finns endast begränsade bevis som indikerar att samtidig administrering av NSAID och prostaglandin på samma dag inte har biverkningar för mifepristons eller prostaglandinets effekter på cervixutmognad eller livmoderkroppens sammandragningar, och att samtidig administrering inte reducerar den kliniska effekten av ett medicinskt avbrott av en graviditet.
- Kinolonantibiotika: Data från djurstudier indikerar att höga doser av kinoloner i kombination med NSAID kan öka risken för kramper.
- Tenofovir: Samtidig användning med NSAID kan höja halten av urea, kväve och kreatinin i plasma. Njurfunktion bör övervakas för att kontrollera eventuell synergipåverkan på njurfunktionen.
- Deferasirox: Samtidig användning med NSAID kan öka risken för gastrointestinal toxicitet. Noggrann klinisk övervakning krävs när deferasirox kombineras med dessa substanser.
- Pemetrexed: Samtidig användning med NSAID kan minska elimineringen av pemetrexed. Därför ska försiktighet iaktas när patienten ges högre doser av NSAID. Hos patienter med lindrig till måttlig njursvikt (kreatininclearance mellan 45 och 79 ml/min) ska samtidig administrering av pemetrexed och NSAID undvikas i 2 dagar före och 2 dagar efter administrering av pemetrexed.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av Ketesse är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och amningsperioden (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier har givit upphov till misstankar om en ökad risk för missfall och för hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dos och behandlingstid. Prostaglandinhämmare som givits till djur har visats sig kunna ge upphov till pre- och postimplantationsskada och embryofetal dödlighet. Dessutom har fler fall av varierande missbildningar inklusive hjärt-/kärlmissbildningar rapporterats hos djur som har fått prostaglandinsynteshämmare under organogenesen. Dock har studier på djur med dexketoprofen inte visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av dexketoprofen 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 det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta försvann efter avslutad behandling. Därför dexketoprofen bör inte användas under första och andra trimestern såvida det inte är absolut nödvändigt. Om dexketoprofen används av en kvinna som försöker att bli gravid eller under första och andra trimestern ska dosen hållas så låg och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och förträngning av ductus arteriosus vid exponering för dexketoprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Dexketoprofen ska utsättas om oligohydramnios eller förträngning av ductus arteriosus upptäcks.

Under graviditetens tredje trimester kan alla hämmare av prostaglandinsyntesen utsätta fostret för:

- kardiopulmonal toxicitet (med för tidig förträngning eller slutning av och pulmonalishypertension)
- nedsatt njurfunktion(se ovan)..

Mot slutet av graviditeten kan alla hämmare av prostaglandinsyntesen utsätta modern och barnet för:

- möjlig förlängning av blödningstiden, en antiaggregerande effekt vilken kan uppträda även vid väldigt låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Amning

Det är inte känt huruvida dexketoprofen utsöndras i modersmjölk. Ketesse är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I likhet med andra NSAID kan användning av Ketesse minska kvinnors fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Avbrott i dexketoprofenbehandlingen bör övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ketesse kan ge biverkningar såsom yrsel, synstörningar eller dåsighet. Reaktionsförmågan och förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrans i dessa fall.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats i kliniska studier och som bedöms ha ett möjligt samband med dexketoprofenmetamol samt biverkningar rapporterade efter marknadsföring återges i tabellen nedan, klassificerade efter organsystem respektive frekvens.

ORGANSYSTEM	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)
Blodet och lymfsystemet	–	Anemi	–	Neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet	–	–	Laryngealt ödem	Anafylaktisk reaktion, inklusive anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	–	–	Hyperglykemi, hypoglykemi, hypertriglyceridemi, anorexi	–
Psykiska störningar	–	Sömlöshet	–	–
Centrala och perifera nervsystemet	–	Huvudvärk, yrsel, sömnighet	Parestesi, synkope	–
Ögon	–	Dimsyn	–	–
Öron och balansorgan	–	–	Tinnitus	–
Hjärtat	–	–	Extrasystole, takykardi	–
Blodkärl	–	Hypotoni, rodnad	Hypertoni, ytlig tromboflebit	–
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	–	–	Bradypné	Bronkospasm, dyspné
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Buksmärta, dyspepsi, diarré, förstoppning, hematemes, muntorrhet	Peptiskt sår, peptisk blödning eller peptisk perforation (se avsnitt 4.4)	Pankreatit
Lever och gallvägar	–	–	Hepatocellulär skada	–
Hud och subkutan vävnad	–	Dermatit, pruritus, hudutslag, ökad svettning	Urtikaria, akne	Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), angioödem, ansiktsoödem, fotosensitivitetsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	–	–	Muskelstelhet, ledstelhet, muskelkramper, ryggsmärta	–
Njurar och urinvägar	–	–	Akut njursvikt, polyuri, njursmärta, ketonuri, proteinuri	Nefrit eller nefrotiskt syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	–	–	Menstruationsrubbing, prostatabesvär	–
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta eller reaktioner vid injektionsstället, inklusive inflammation, blåmärken eller blödningar	Feber, trötthet, smärta, frusenhet	Frossa, perifert ödem	–
Undersökningar	–	–	Onormalt leverfunktionstest	–

De vanligaste observerade biverkningarna förekommer i magtarmkanalen. Peptiskt sår, perforering

eller gastrointestinal blödning, ibland fatalt, kan förekomma särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohn's sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering. Gastrit observerades mindre frekvent. Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling. I likhet med andra NSAID kan följande biverkningar inträffa: aseptisk meningit (vilket antas uppträda huvudsakligen hos patienter med systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävssjukdom) och hematologiska reaktioner (purpura, aplastisk och hemolytisk anemi och mer sällan agranulocytos och mörghypoplasi).

Bullösa reaktioner inklusive Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt).

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling)

kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtomatologin efter en överdosering är inte känd. Liknande läkemedel har givit gastrointestinala störningar (kräkningar, anorexi, buksmärter) och neurologiska störningar (sömnolens, yrsel, desorientering, huvudvärk).

Vid oavsiktlig dosering eller överdosering ska symtomen omedelbart behandlas i enlighet med patientens kliniska tillstånd.

Dexketopropentrometamol kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE17.

Dexketopropentrometamol är trometaminsaltet av S-(+)-2-(3-benzoylfenyl) propionsyra, ett analgetiskt, antiinflammatoriskt och antipyretiskt läkemedel som tillhör den icke-steroida antiinflammatoriska gruppen (NSAID) av läkemedel (M01AE).

Verkningsmekanism

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel utövar sin effekt genom att reducera prostaglandinsyntesen genom att hämma enzymet cyklooxygenas. Specifikt sker en hämning av transformationen av arakidonsyra till cykliska endoperoxider, PGG₂ och PGH₂ vilka producerar prostaglandin PGE₁, PGE₂, PGF₂ α och PGD₂ och också prostacyklin PGI₂ och tromboxaner (TxA₂ och TxB₂). Ytterligare kan hämningen av prostaglandinsyntesen påverka andra inflammatoriska mediatorer såsom kinin och orsaka en indirekt verkan som blir ett tillägg till den direkta verkan.

Farmakodynamiska effekter

Studier på djur och människa har visat att dexketoprofen hämmar COX-1- och COX-2-aktiviteten.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier med flera olika smärtmodeller visade effektiv analgetisk effekt av dexketoprofen. Den analgetiska effekten av intramuskulär och intravenös dexketoprofen vid måttlig till svår smärta har undersökts med flera olika kirurgiska smärtmodeller (ortopedisk kirurgi och gynekologisk/bukkirurgi), likaså vid muskuloskeletal smärta (akut länd-/korsryggsmärtmodell) och vid njurkolik.

I studierna uppnåddes analgetisk effekt snabbt och maximal effekt uppnåddes inom 45 minuter. Den analgetiska effekten efter administrering av 50 mg dexketoprofen varar vanligtvis 8 timmar.

Kliniska studier på postoperativ smärtlindring har visat att Ketesse i kombination med opioider signifikant minskar opioidförbrukningen. I postoperativa smärtstudier där patienter fick morfin via patientkontrollerad analgesi, behövde patienter som fått dexketoprofen signifikant mindre mängd morfin (mellan 30–45 % reduktion) än patienter i placebogrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

C_{max} uppnås efter 20 minuter (mellan 10 och 45 minuter) vid intramuskulär tillförelse av dexketoprofentrometamol till människa. Efter administrering av enstaka doser på 25 till 50 mg är AUC proportionell mot dosen både efter intramuskulär och efter intravenös administrering.

Distribution

I likhet med andra läkemedel med hög plasmaproteinbindning (99 %) är den genomsnittliga distributionsvolymen för dexketoprofen mindre än 0,25 l/kg kroppsvikt. Halveringstiden för distribution är ca 0,35 timmar och halveringstiden för elimination varierar mellan 1–2,7 timmar. I farmakokinetiska studier med upprepad dosering uppvisades ingen skillnad i C_{max} och AUC efter den sista intramuskulära eller intravenösa dosen jämfört med administrering av en enkeldos. Detta tyder på att läkemedlet inte ackumuleras.

Metabolism och eliminering

Efter administrering av dexketoprofentrometamol återfinns endast S-(+)-enantiomeren i urinen vilket visar att ingen omvandling till R-(-)-enantiomeren sker hos människa.

Elimineringen av dexketoprofen sker huvudsakligen genom glukuronidkonjugering följt av renal utsöndring.

Äldre

Hos äldre friska försökspersoner (65 år och äldre), var exponeringen högre (upp till 55 %) än hos unga frivilliga efter enkel och upprepad dos, medan ingen signifikant skillnad i C_{max} och T_{max} observerades. Den genomsnittliga halveringstiden för elimination ökade efter administrering av enkeldos och vid upprepad dosering (upp till 48 %), och total clearance minskade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och immunofarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Studier av kronisk toxicitet hos möss och apor fastställde den högsta dosnivån som inte ger biverkningar (NOAEL) vid doser 2 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen för människa. Hos apor observerades som biverkning vid högre doser främst blod i avföringen och minskad ökning av kroppsvikten, och vid den högsta dosen förekom erosiva gastrointestinala lesioner. Dessa biverkningar uppkom vid doser som motsvarade en läkemedelsexponering 14–18 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen för människa. Det finns inga studier av karcinogeniciteten hos djur.

Som det har konstaterats för hela den farmakologiska klassen NSAID-preparat kan dexketoprofen påverka överlevnaden hos embryon och foster i djurmodeller både indirekt, genom gastrointestinell

toxicitet hos dräktiga mödrar, och genom direkt påverkan på fostrets utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 %)
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Kettesse ska inte blandas i en liten volym (t.ex. i en injektionsspruta) med lösningar av dopamin, prometazin, pentazocin, petidin eller hydroxizin, då detta resulterar i en fällning i lösningen.

Den spädda infusionslösningen beredd enligt avsnitt 6.6 får inte blandas med prometazin eller pentazocin.

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel än de angivna i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Kemisk stabilitet av lösningar utspädda enligt anvisningar i avsnitt 6.6 har visats under 24 timmar vid 25 °C i skydd mot ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållandena före användning och förvaringstiden under användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C om inte utspädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färgade ampuller av typ I glas innehållande 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.
Förpackningsstorlekar: 1,5, 6, 10, 20, 50 och 100 ampuller.
(Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kettesse har visat sig vara kompatibel vid blandning i små volymer (t.ex. i en injektionsspruta) med injektionsvätskor innehållande heparin, lidokain, morfin eller teofyllin.

För administrering som intravenös infusion ska innehållet i en ampull (2 ml) av Ketesse spädas i en volym av 30 till 100 ml fysiologisk koksaltlösning, glukoslösning eller Ringerlaktat-lösning.

Lösningen ska spädas aseptiskt och skyddas mot dagsljus (se även 6.3).

Den utspädda lösningen är klar.

Kettesse injektions-/infusionsvätska, lösning utspädd i en volym av 100 ml fysiologisk koksaltlösning eller glukoslösning har visat sig vara kompatibla med följande läkemedel:
dopamin, heparin, hydroxizin, lidokain, morfin, petidin och teofyllin.

Ingen adsorption av den aktiva substansen har setts när Ketesse har förvarats i påsar av plast eller doseringshjälpmedel gjorda av etylvinylacetat (EVA), cellulosapropionat (CP), lågdensitetspolyetylen

(LDPE) eller polyvinylklorid (PVC).

Kettesse är endast för engångsbruk och oanvänd lösning ska kasseras. Kontrollera att lösningen är klar och färglös innan användning. Lösningen får inte användas om partiklar observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Menarini International Operations Luxembourg SA
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17583

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 juli 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.3.2023