

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kettesse 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää: deksketoprofeenia 25 mg deksketoprofeenitrometamolina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre.

Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean kivun oireenmukaiseen hoitoon, esim. muskuloskeletaalinen kipu, dysmenorrea ja hammassärky.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelava annos kivun luonteen ja voimakkuuden mukaan on yleensä 25 mg 8 tunnin välein.

Vuorokauden kokonaisannos ei saa ylittää 75 mg:aa.

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

Kettesse-tabletteja ei ole tarkoitettu pitkäaikaishoitoon, ja hoidon tulee rajoittua oirekauteen.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden hoito suositellaan aloitettavaksi pienillä annoksilla (vuorokauden kokonaisannos 50 mg). Annostus voidaan suurentaa normaalille aikuisväestölle suositeltuun määrään vasta, kun on varmistettu, että potilas sietää sitä hyvin.

Maksan toimintahäiriö

Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, tulee lääkehoito aloittaa pienin annoksin (vuorokauden kokonaisannos 50 mg), ja heidän tilaansa tulee seurata tarkasti. Ketesse-tabletteja ei tule määrätä potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), tulee lääkehoito aloittaa enintään 50 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella (ks. kohta 4.4). Ketesse-tabletteja ei

tule käyttää potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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

Tabletti on nieltävä riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Lääkkeen otto aterian yhteydessä hidastaa lääkkeen imeytymisnopeutta (katso Farmakokinetiikka). Äkillisen kivun lievitykseen valmiste suositellaan näin ollen otettavaksi vähintään 30 minuuttia ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Kettesse-tabletteja ei saa antaa potilaalle seuraavissa tapauksissa:

- potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, jollekin muulle tulehduskipulääkkeelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos samalla tavoin vaikuttavat aineet (esim. asetyylisalisyylihappo tai muut tulehduskipulääkkeet) aiheuttavat potilaalle astmakohtauksia, bronkospasmia, äkillistä riniittiä tai nenäpolyppeja, urtikariaa tai angioneuroottista edeemaa
- potilaalla on valoallergia tai fototoksisia reaktioita ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana
- potilaalla on aiemmin todettu tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyvä ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio
- potilaalla on aktiivinen 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 koliitti
- potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 59 ml/min)
- potilaalla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh-pistemäärä 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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on aiemmin ollut allergioita.

Kettesen samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipuläkkeiden, kuten syklo-oksigenaasi-2:n selektiivisten estäjien, kanssa on vältettävä.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Ruoansulatuskanavaan liittyvä turvallisuus

Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia, on raportoitu ilmenneen kaikkien tulehduskipuläkkeiden käytön yhteydessä riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vaikeista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Jos ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia ilmenee Ketessen käytön aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavaumien tai perforaation vaara on suurempi suurilla tulehduskipuläkeannoksilla käytettäessä sekä potilailla, joilla on aiemmin todettu haava, etenkin jos sen yhteydessä on ollut verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä.

Iäkkäät: Iäkkäillä ilmenee tavallista useammin tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka voivat aiheuttaa kuoleman (ks. kohta 4.2). Näiden potilaiden hoito on aloitettava mahdollisimman pienellä annoksella. Kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, ennen deksketoprofeenihoidon aloittamista on varmistettava, että potilaalla mahdollisesti ollut esofagiitti, gastriitti ja/tai mahahaava on parantunut täysin. Potilaita, joilla on ollut ruoansulatuskanavan oireita tai aiempi ruoansulatuskanavan sairaus, tulee seurata ruoansulatushäiriöiden, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodon, varalta. Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska heidän tilansa voi huonontua (ks. kohta 4.8). Yhdistelmähoitoa suojalääkkeiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) kanssa on harkittava näillä potilailla ja myös potilailla, jotka saavat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappohoitoa tai muita lääkkeitä, jotka todennäköisesti lisäävät ruoansulatuskanavan haittojen riskiä (ks. alla ja kohta 4.5). Jos potilaalla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, etenkin jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen olisi ilmoitettava kaikki epätavalliset vatsaoireensa (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuoto) etenkin hoidon alussa. Lääkettä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti haavaumien tai verenvuodon riskiä lisäävää lääkitystä, kuten suun kautta annettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja, kuten varfariinia, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai trombosyyttien aggregaatiota estäviä lääkkeitä, kuten 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. Hoidon aikana on varmistettava riittävä nesteensaanti nestevajauksen ja siihen mahdollisesti liittyvän lisääntyneen munuaistoksisuuden välttämiseksi.

Kaikkien muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä valmiste voi nostaa plasman ureatyyppiä ja kreatiniinia. Muiden prostaglandiinisynteesin estäjien tavoin tämä valmiste voi haitata munuaistoimintaa, mistä voi olla seurauksena munuaisherästulehdus, interstitiaalinen frakti, papillanekroosi, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.

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

Maksaan liittyvä turvallisuus

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

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

Kardiovaskulaarinen ja aivoverenkierron turvallisuus

Potilaita, joilla on aiemmin todettu verenpainetauti ja/tai lievä tai kohtalainen sydämen vajaatoiminta, on seurattava ja 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 tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu nesteretentiota ja turvotusta.

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 vuotoaika estämällä prostaglandiinisynteesiä. Sen vuoksi deksketoprofeenin käyttö potilailla, jotka saavat muuta veren hyytymiseen vaikuttavaa lääkettä, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja, ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

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

Ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita (joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita), kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, on raportoitu hyvin harvoin tulehduskipulääkehoidon alkuvaiheessa. Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alussa, useimmiten ensimmäisenä hoitokuukautena. Ketessen käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

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 verenkuvaa on seurattava säännöllisesti.

Vaikeita akuutteja yliherkkyydsreaktioita (esim. anafylaktinen shokki) on todettu hyvin harvoin. Hoito on keskeytettävä ensimmäisten vakavien yliherkkyydsreaktion viittaavien oireiden ilmaantuessa Ketesse-tabletin 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 astmakohtauksia tai bronkospasmia, erityisesti potilaille, jotka ovat allergisia asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

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.

Ketesse-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on hematopoeettinen häiriö, yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudostauti.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektioautien oireita.

Pediatriset potilaat

Käytön turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole osoitettu.

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

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat tulehduskipulääkkeitä yleensä:

Ei suositeltavia yhdistelmiä:

- Muut tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien syklo-oksigenaasi 2:n estäjät) ja suuret salisyalaattianokset (≥ 3 g/vrk): useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen anto saattaa lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon vaaraa synergistisen vaikutuksen kautta.
- Antikoagulantit: tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4) deksketoprofeenin voimakkaan plasman proteiineihin sitoutumisen, trombosyyttien toiminnan eston sekä ruoansulatuskanavan limakalvovaurioiden takia. Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta sekä laboratorioarvojen 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 tai verenvuodon riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).
- Litium (kuvattu monien tulehduskipulääkkeiden yhteydessä): Tulehduskipulääkkeet suurentavat veren litiumpitoisuuksia, jotka voivat saavuttaa toksisen tason (litiumin vähentynyt erittyminen munuaisten kautta). Litiumpitoisuus vaatii näin ollen tarkkailua deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.
- Metotreksaatti: Suuria 15 mg:n viikkoannoksia tai sitäkin suurempia annoksia käytettäessä: metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman pienentymisen kautta, mikä johtuu tulehduslääkkeistä 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 verenpainelääkkeiden 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 entisestään heikentää munuaistoimintaa, mutta tämä on tavallisesti korjautuvaa. Deksketoprofeenilla ja diureetilla tapahtuvassa yhdistelmähoidossa on välttämätöntä varmistaa potilaan riittävä nesteytyminen ja tarkkailla munuaisten toimintaa hoidon alussa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Metotreksaatti: Pieniä alle 15 mg:n viikkoannoksia käytettäessä: Metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman pienentymisen kautta johtuen tulehduskipulääkkeistä yleensä. Verenkuvaa on tarkkailtava viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Tarkkailua on lisättävä vain lievästikin heikentyneen munuaistoiminnan aikana sekä iäkkäitä potilaita 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 tulehduskipulääkityksen aloittamisen jälkeen.

Täydellinen verenkuva on otettava ja retikulosyyttien määrä laskettava 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta.

- Sulfonyyliureat: tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumiskohdistista.

Yhteisvaikutukset:

- Beetasalpaajat: tulehduskipulääke voi vähentää niiden verenpainetta alentavaa vaikutusta prostaglandiinisynteesin eston kautta.
- Siklosporiini ja takrolimuusi: Nefrotoksisuus voi voimistua tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä munuaisten prostaglandiinin välittämien vaikutusten ansiosta. Munuaisten toiminta täytyy määrittää yhdistelmähoidon aikana.
- Trombolyytit: lisääntynyt verenvuodon vaara.
- Trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-valmisteet) voivat lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: Deksketoprofeenin pitoisuus plasmassa voi suurentua: Tämä yhteisvaikutus voi johtua estomekanismista munuaistiehyterityksessä ja glukuronikonjugaatiossa ja se vaatii deksketoprofeeniannoksen säätämistä.
- Sydänglykosidit: 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 kypsyymiseen tai kohdun supistuvuuteen eikä siten vähennä raskauden lääketieteellisen päättämisen kliinistä tehoa.
- Kinoloniantibiootit: eläintutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että kinolonivalmisteet suurina annoksina tulehduskipulääkkeiden kanssa käytettynä 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-tabletteja ei tule käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin esto voi haitata raskautta ja/tai alkion/sikiön kehitystä. Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin lisääntyneeseen riskiin liittyen prostaglandiinin synteesin estäjän käyttöön raskauden alussa. Sydämen epämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:n tasolle. Riskin uskotaan suurenevan annoksen koon ja hoidon keston mukana. Prostaglandiinin synteesin estäjän antamisen on eläimillä osoitettu aiheuttavan implantaatiota edeltävää ja sen jälkeistä menetystä sekä alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi on raportoitu erilaisten, kuten kardiovaskulaaristen, epämuodostumien lisääntyneen eläimillä, joille on annettu prostaglandiinin synteesin estäjää organogeneettisessä vaiheessa. Eläintutkimuksissa deksketoprofeenin ei ole kuitenkaan todettu haittaavan suvunjatkamiskykyä (ks. 5.3). Deksketoprofeenia ei saa antaa raskauden ensimmäisellä tai toisella kolmanneksella, ellei se

ole selvästi tarpeellista. Ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, sekä naisilla, jotka haluavat tulla raskaaksi, deksketoprofeeniannos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä.

- Kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat raskauden viimeisellä kolmanneksella altistaa sikiön
- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuville haittavaikutuksille (ductus arteriosuksen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkohypertensio)
 - munuaisten toiminnan häiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen;

sekä äidin ja vastasyntyneen raskauden lopussa

- mahdollisesti vuotoajan pidentymiselle (aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi ilmetä aivan pienilläkin annoksilla)
- kohdun supistusten estymiselle, joka aiheuttaa synnytyksen viivästymisen tai pitkittymisen.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on esitetty ainakin mahdollisesti deksketoprofeenin käyttöön kliinisissä tutkimuksissa liittyneet haittavaikutukset sekä Ketessen myyntiintulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset elinjärjestelmien ja ilmaantuvuuden mukaan luokiteltuna:

| 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 | – | – | – | Neutropenia, trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | – | – | Kurkunpään turvotus | Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | – | – | Anoreksia | – |
| Psyykkiset häiriöt | – | Unettomuus, ahdistuneisuus | – | – |
| Hermosto | – | Päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus | Parestesia, synkopee | – |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| Silmät | – | – | – | Näön hämärtyminen |
| Kuulo ja tasapainoelin | – | Kiertohuimaus | – | Tinnitus |
| Sydän | – | Palpitaatiot | – | Takykardia |
| Verisuonisto | – | Punoitus | Hypertensio | Hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | – | – | Bradypnea | Bronkospasmit, dyspnea |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi ja/tai oksentelu, vatsakipu, ripuli, dyspepsia | Gastriitti, ummetus, suun kuivuminen, ilmavaivat | Peptinen haava tai verenvuoto tai peptisen haavan puhkeaminen (ks. kohta 4.4) | Haimatulehdus |
| Maksa ja sappi | – | – | Maksasoluvaurio | |
| Iho ja ihonalainen kudos | – | Ihottuma | Urtikaria, akne, hikoilun lisääntyminen | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, kasvojen turvotus, valoyliherkkyysoireyhtymä, kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | – | – | Selkäkipu | – |
| Munuaiset ja virtsatiet | – | – | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, polyuria | Nefriitti tai nefroottinen oireyhtymä |
| Sukupuolielimet ja rinnat | – | – | Kuukautishäiriöt, eturauhasvaivat | – |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | – | Väsytys, kipu, astenia, jäykkyydet, huonovointisuus | Perifeerinen turvotus | – |
| Tutkimukset | – | – | Poikkeavuudet maksan toimintakokeessa | – |

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat liittyneet ruoansulatuskanavaan. Lääke saattaa aiheuttaa peptisiä haavoja, perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa, jotka saattavat joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Lääkkeen annon jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriripulia, verioksennusta, haavaista suutulehdusta, paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Gastriitti on ollut harvinaisempaa. Turvotusta, kohonnutta verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa on raportoitu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä: aseptinen meningiitti, jota saattaa esiintyä pääasiassa potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudostauti, ja hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, sekä harvemmin agranulosytoosi ja medullaarinen hypoplasia). Rakkuloivat ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinaisia).

Kliiniset ja epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että eräät tulehduskipulääkkeet (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisessa käytössä) saattavat lievästi lisätä valtimotukosten (esim. sydäninfarktin ja aivohalvauksen) riskiä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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, on oireenmukainen hoito aloitettava välittömästi potilaan kliinisen tilan mukaan. Lääkehiiltä tulee antaa, jos aikuinen tai lapsi on ottanut lääkettä yli 5 mg/kg yhden tunnin kuluessa. Deksketoprofeenitrometamoli voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: propionihapon johdannaiset, ATC-koodi: M01AE17

5.1 Farmakodynamiikka

Deksketoprofeenitrometamoli on trometamiinin S-(+)-2-(3-bentsoyylifenyylä) propionaattisuola, kipua ja tulehdusta lievittävä ja antipyreettinen lääke, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden ryhmään (M01AE).

Vaikutusmekanismi

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin heikkenemiseen syklo-oksigenaasin reaktioketjun estämisen välityksellä. Esto kohdistuu erityisesti arakidonihapon muuttumiseen syklistiksi endoperoksiedeiksi PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ sekä myös prostasykliiniä PGI₂ ja tromboksaaneja (TxA₂ ja TxB₂). Lisäksi prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa muihin tulehduksen välittäjiin, kuten kiniineihin, välittömästi ja myös välillisesti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kokeet eläimillä ja ihmisillä ovat osoittaneet deksketoprofeenin estävän COX-1- ja COX-2-entsyymitoimintoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monilla kipumalleilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat deksketoprofeenilla olevan tehokas analgeettinen vaikutus. Joissakin tutkimuksissa analgeettinen vaikutus saavutettiin 30 minuuttia annon jälkeen. Analgeettinen vaikutus kestää 4-6 tuntia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun deksketoprofeenitrometamolia annetaan ihmisille suun kautta, C_{max} saavutetaan 30 minuutissa (vaihteluväli 15–60 min.).

AUC-arvo ei muutu, kun lääke annetaan ruokailun yhteydessä, mutta deksketoprofeenin C_{max} kuitenkin pienenee ja sen imeytymisnopeus hidastuu (t_{max} suurenee).

Jakautuminen

Deksketoprofeenin jakautumisen ja eliminaation puoliintumisajat ovat 0,35 ja vastaavasti 1,65 tuntia.

Muiden runsaasti plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin (99 %) sen jakautumistilavuuden keskiarvo on alle 0,25 l/kg.

Farmakokineettisissä moniannostutkimuksissa on todettu, ettei viimeisen annoksen jälkeen saatu AUC poikennut yhden annoksen jälkeen saadusta AUC:sta. Tämä osoittaa sen, ettei lääkettä kerry elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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 deksketoprofeeni saattaa aiheuttaa muutoksia alkion/sikiön eloonjäämiseen eläinmalleissa sekä epäsuorasti vaikuttamalla toksisesti tiineiden emojen maha-suolikanavaan että suoraan vaikuttamalla sikiön kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys

mikrokiteinen selluloosa

natriumitärkkelysglykolaatti

glyserolidistearaatti, hypromelloosi

titaanidioksidi

propyleeniglykoli

makrogoli 6000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC-alumiiniläpipainopakkaus: 2 vuotta.

Aclar-alumiiniläpipainopakkaus: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

PVC-alumiiniläpipainopakkaus: säilytä alle 30 °C. Säilytä läpipainolevyt ulkopakkauksessa valolta suojaamiseksi.

Aclar-alumiiniläpipainopakkaus: tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit ovat läpipainopakkauksissa (PVC-alumiiniläpipainopakkaus tai Aclar-alumiiniläpipainopakkaus).

4, 10, 20, 30, 50 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13047

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.04.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketesse 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: 25 mg dexketoprofen som dexketoprofentrometamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

vita, runda filmdragerade tabletter med skåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av smärttillstånd av lätt till måttlig intensitet som till exempel muskuloskeletal smärta, dysmenorré och tandvärk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är vanligen 25 mg var 8:e timme beroende på smärtans natur och intensitet. Den totala dagliga dosen bör inte överskrida 75 mg.

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

Ketesse tabletter är inte avsedda för långtidsbehandling. Behandlingen måste begränsas till den symtomatiska perioden.

Äldre

För äldre patienter rekommenderas att behandlingen inleds med små doser (dygnsdos 50 mg). Dosen kan endast ökas till den normala rekommenderade dosen för vuxna om man säkerställt att patienten tolererar preparatet väl.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör initialt behandlas med reducerad dos (total dygnsdos om 50 mg) och övervakas noggrant. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med Ketesse tabletter.

Nedsatt njurfunktion

Initialdosen ska vara högst 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 tabletter (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Ketesse 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

Tabletten ska sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Administrering i samband med måltid fördröjer läkemedlets absorption (se Farmakokinetiska egenskaper). Vid akut smärta rekommenderas därför intag av tabletten minst 30 minuter före måltid.

4.3 Kontraindikationer

Ketesse tabletter får inte administreras till:

- 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 aktivt 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
- gravida kvinnor under graviditets tredje trimester eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Administreras med försiktighet till patienter med allergi i anamnesen.

Användning av Ketesse samtidigt med andra NSAID inklusive cyclooxygenas-2-selektiva 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 kan vara fatalt och 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 sår i anamnesen, särskilt i samband med komplikationer i form av blödning eller perforering (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter.

Äldre: Äldre patienter har en ökad förekomst av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinala blödningar och perforering vilka kan vara dödliga (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 symtom eller gastrointestinal sjukdom i anamnesen ska monitoreras med avseende på störningar i matsmältningskanalen, särskilt gastrointestinal blödning.

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 symtom från magen (särskilt gastrointestinal blödning).

Försiktighet bör iakttagas 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 iakttagas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan användning av NSAID orsaka ytterligare försämrad njurfunktion, vätskeretention och ödem. Försiktighet bör också iakttagas 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 sideeffekter som kan leda till glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, papillär njurnekros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Leversäkerhet

Försiktighet bör iakttagas 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. Om kliniskt relevant förhöjda nivåer registreras ska behandlingen avbrytas.

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt leverfunktion (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 iakttagas 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 trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden via hämning av prostaglandinsyntesen. Därför rekommenderas inte användning av dexketoprofen hos patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, såsom warfarin eller andra kumariner eller hepariner (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter har ökad risk för nedsatt kardiovaskulär funktion (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner (varav vissa var fatala), inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i initialfasen i samband med användning av NSAID-preparat. 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 omedelbart vid första förekomsten av hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

Övrig information

Särskild försiktighet krävs hos patienter:

- med medfödd rubbning i porfyrimetabolismen (t.ex. akut intermitterent 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 intag av Ketesse. Beroende på symtomen bör alla nödvändiga medicinska åtgärder vidtas 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).

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.

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

I likhet med andra NSAID kan dexketoprofen maskera symtom på infektionssjukdomar.

Pediatrisk population

Säkerhet vid behandling av barn och ungdomar har inte fastställts.

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

Följande interaktioner gäller NSAID i allmänhet:

Kombinationer med följande läkemedel rekommenderas ej:

- Andra NSAID (inklusive 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 trombocytfunktionen och skador på gastrointestinal mukosa. Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laboratorievärden utföras.
- Hepariner: Ökad risk för hemorragi (p.g.a. hämning av trombocytfunktionen och skador på gastrointestinal mukosa). Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och monitorering av laboratorievärden 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 metotrexatotoxicitet på grund av minskad renal clearance som orsakas av antiinflammatoriska medel i allmänhet.
- 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 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 Varningar och försiktighet).
- Metotrexat: Vid doser lägre än 15 mg/vecka: Ökad hematologisk metotrexatotoxicitet på grund av att NSAID minskar renalt clearance av metotrexat. Blodbilden bör kontrolleras varje vecka under de första veckorna. Extra övervakning krävs även vid endast 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 erytrocytotoxicitet 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.

Interaktioner:

- Betablockerare: Behandling med NSAID kan minska betablockerarnas antihypertensiva effekt genom inhibering av prostaglandinsyntesen.
- Ciklosporin och takrolimus: Nefrotoxiciteten kan öka av NSAID 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 dexketoprodosen.
- 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 konvulsioner.
- 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 iakttas 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 tabletter är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och under amning (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt ökad risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för hjärtmissbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Djuurstudier med dexketoprofen har dock inte visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Under den första och andra trimestern av graviditeten ska dexketoprofen användas endast då det är absolut nödvändigt. Om dexketoprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, vid graviditetens slut, för:

- Möjlig förlängning av blödningsstid (en antiaggregerande effekt vilken kan uppträda vid väldigt låga doser)
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Amning

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

Fertilitet

I likhet med andra NSAID kan användning av Kettesse 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

Kettesse tabletter 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 eller efter marknadsföring av Kettesse och som bedömts ha åtminstone ett möjligt samband med dexketoprofen, återges i tabellen nedan.

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem respektive frekvens:

| ORGANSYSTEM | Vanliga (≥1/100, <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100) | Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) | Mycket sällsynta (<1/10 000) |
|---|--------------------------------|---|--|--|
| Blodet och lymfsystemet | – | – | – | Neutropeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet | – | – | Laryngealt ödem | Anafylaktisk reaktion inklusive anafylaktisk chock |
| Metabolism och nutrition | – | – | Anorexi | – |
| Psykiska störningar | – | Sömnlöshet, ångest | – | – |
| Centrala och perifera nervsystemet | – | Huvudvärk, svindel, sömnighet | Parestesi, synkope | – |
| Ögon | – | – | – | Dimsyn |
| Öron och balansorgan | – | Rotatorisk yrsel | – | Tinnitus |
| Hjärtat | – | Palpitationer | – | Takykardi |
| Blodkärl | – | Rodnad | Hypertoni | Hypotension |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | – | – | Bradypné | Bronkospasm, dyspné |
| Magtarmkanalen | Illamående och/eller kräkning, | Gastrit, förstoppning, muntorrhet, | Peptiskt sår, peptisk blödning eller peptisk perforation (se | Pankreatit |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|---|---|--|
| | buksmärta, diarré, dyspepsi | gasbildning | avsnitt 4.4) | |
| Lever och gallvägar | – | – | Hepatocellulär skada | |
| Hud och subkutan vävnad | – | Hudutslag | Urtikaria, akne, ökad svettning | Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyell's syndrom), angioödem, ansiktsödem, fotosensitivetsreaktioner, pruritus |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | – | – | Ryggsmärta | – |
| Njurar och urinvägar | – | – | Akut njursvikt, polyuri | Nefrit eller nefrotiskt syndrom |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | – | – | Menstruationsrubbnin g, prostatabesvär | – |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | – | Trötthet, smärta, asteni, stelhet, sjukdomskänsla | Perifera ödem | – |
| Undersökningar | – | – | Onormalt lever-funktionstest | – |

De vanligaste observerade biverkningarna förekommer i magtarmkanalen. Peptiskt sår, perforering eller gastrointestinal blödning, ibland fatalt särskilt hos äldre, kan förekomma (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). 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

Symptomatologin efter en överdosering är inte känd. Liknande läkemedel har givit gastrointestinala störningar (kräkningar, anorexi, buksmärter) och neurologiska störningar (somnolens, yrsel, desorientering, huvudvärk). Vid oavsiktlig dosering eller överdosering ska symtomen omedelbart behandlas i enlighet med patientens kliniska tillstånd. Aktivt kol ges om en vuxen eller ett barn har intagit över 5 mg/kg inom en timme.

Dexketopropentrometamol kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: propionsyraderivat, ATC-kod: M01AE17

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel utövar sin effekt genom att reducera prostaglandinsyntesen genom att hämma enzymet cyklooxygenas. Detta sker särskilt genom hämning av omvandlingen av arakidonsyra till de cykliska endoperoxiderna PGG₂ och PGH₂, som producerar prostaglandinerna PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} och PGD₂ samt prostacyklinet PGI₂ och tromboxaner (TxA₂ och TxB₂). Dessutom kan hämningen av prostaglandinsyntesen påverka andra inflammationsförmedlare som exempelvis kininer, vilket medför en indirekt effekt i tillägg till den direkta effekten.

Farmakodynamiska effekter

Studier på djur och människor har visat att dexketoprofen hämmar COX-1 och COX-2-aktiviteter.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier med flera olika smärtmodeller visade effektiv analgetisk effekt av dexketoprofen. Analgetisk effekt erhöles 30 minuter efter administrering i vissa studier och varar i 4 till 6 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

C_{max} uppnås 30 minuter (15 till 60 minuter) efter oral tillförel av dexketopropentrometamol till människa.

Vid administrering tillsammans med föda ändras inte AUC. Däremot minskar C_{max} för dexketoprofen och absorptionen fördröjs (ökat T_{max}).

Distribution

Halveringstiden för distribution och elimination av dexketoprofen är 0,35 respektive 1,65 timmar. I likhet med andra läkemedel med hög plasmaproteinbindning (99 %) är den genomsnittliga distributionsvolymen mindre än 0,25 l/kg kroppsvikt.

I farmakokinetiska studier med upprepad dosering uppvisades ingen skillnad i AUC efter den sista dosen jämfört med AUC efter administrering av en enkeldos. Detta tyder på att läkemedlet inte ackumuleras.

Metabolism och eliminering

Efter administrering av dexketoprofen trometamol 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.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse
mikrokristallin cellulosa
natriumstärkelseglykollat
glycerolpalmitinstearat
hypromellos
titandioxid
propylenglykol
makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC-aluminiumblistertförpackning: 2 år.

Aclar-aluminiumblistertförpackning: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC-aluminiumblistertförpackning: förvaras vid högst 30 °C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Aclar-aluminiumblistertförpackning: inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar (PVC-aluminiumblistertförpackning eller Aclar-aluminiumblistertförpackning).

4, 10, 20, 30, 50 eller 500 filmdragerade tabletter
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13047

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.9.2021