

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 tulehduskipulääkkeiden 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.

Ketessen samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, 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 tulehduskipulääkkeiden 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 tulehduskipulääkkeannoksilla 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 deksketoprofeenihoitoa 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 suojälääkkeiden (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 munuaiskerästulehdus, interstitiaalinen nefriitti, 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 vuotoaikaa 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 astma-kohtauksia 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.

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 salisylaattianokset (≥ 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 nesteytys 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 sitoutumiskohdista.

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 kypsymiseen 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 enneaikainen 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. Kettesse on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kappale 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

Kettesse-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 klinisissä tutkimuksissa liittyneet haittavaikutukset sekä Kettesen 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, heituhuimaus, 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 kudος	–	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 nefrootinen 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 varoitukset). Lääkkeen annon jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veripulaa, 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-bentsoyylifenyyli) 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

natriumtärkkelysglykolaatti

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

15.6.2018