

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 injektioainetta sisältää 25 mg deksketoprofeenia (deksketoprofeenitrometamolina).
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi 2 ml:n ampulli sisältää etanolia (96 %) 200 mg ja natriumkloridia 8,0 mg.

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 munuaiskipukipukohtaukset 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 opioidianalgeettien 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 toimintahäiriö

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 toimintahäiriö

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. Ketesse-valmistetta ei tule antaa, jos potilaalla 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

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 Ketesse-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 tulehduskipulääkkeelle (NSAID) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samalla tavoin vaikuttavat aineet (esim. asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet) 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 tulehduskipulääkkeiden 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 toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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).

Kettesse-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.

Kettesse-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 suojalääkitystä (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 verihiihtäiden aggregaatiota estävä lääkitys, esim. asetyylisalisyylihappo (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 annetun 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.

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 yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaktinen shokki) on todettu hyvin harvoin. Hoito on keskeytettävä ensimmäisten vakavien yliherkkyysreaktion 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 asetyylisalisylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille kuin muulla väestöllä. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmia, erityisesti potilaille, jotka ovat allergisia asetyylisalisylihapolle 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.

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

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektiosairauksien oireet. 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.

Yksi Ketesse-ampulli sisältää 12,35 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 200 mg per annos, mikä vastaa 5 ml:aa olutta tai 2,08 ml:aa viiniä per annos. Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

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. Hepariinit: 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 verenkuva 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 glukuronikonjugaatiossa ja vaatia deksketoprofeeniannoksen muutosta.
- 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 häiritse 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 keskenmenoriskiin, sydämen epämuodostumariskiin ja gastroskiiriskiin, 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). 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.

Kaikki prostaglandiinisynteesin inhibiittorit voivat altistaa

- raskauden viimeisen kolmanneksen aikana sikiön:
 - sydän-keuhkotoksisuudelle (keuhkohypertensio ja ductus arteriosuksen enneaikainen sulkeutuminen)
 - munuaisten toiminnan häiriintymiselle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen;
- 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. Ketesse on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 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

Kettesse-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	Melko	Harvinainen	Hyvin harvinainen/
-----------------	---------	-------	-------------	--------------------

	($\geq 1/100$, <1/10)	harvinainen ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	($\geq 1/10\,000$, <1/1 000)	(<1/10 000)
Veri ja imukudos	–	Anemia	–	Neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	–	–	Kurkunpään turvotus	Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	–	–	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 reaktioketjun estämisen välityksellä. Erityisesti esto kohdistuu 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). 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

Deksketoprofeenitrometamolien huippupitoisuudet 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

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

Deksketoprofeenin 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 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

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 Kesto aika

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 pakkauskoot

Värikkiset lasiampullit (lasityyppi I), jotka sisältävät 2 ml injektio-/infuusioneste, liuosta.
Pakkauskoot: 1,5, 6, 10, 20, 50 ja 100 ampullia.
(Kaikkia pakkauskokoja 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, glukoosiliuosta 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 glukoosiliuosta 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 etyyliivinyyliasetaatista (EVA), selluloosapropionaatista (CP), pientiheyspolyeteenistä (LDPE) tai polyvinyylikloridista (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
Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17583

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.07.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.4.2018