

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kettesse 25 mg oraaliliuos, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi oraaliliuosta sisältää deksketoprofeenitrometamoliamäärän, joka vastaa 25 mg deksketoprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
2 g sakkaroosia ja 20 g metyyli parahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos, annospussi
Hieman värillinen liuos, jossa on sitruunan tuoksu ja makea sitruunan maku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Lievän tai kohtalaisen äkillisen kivun lyhytaikaiseen ja oireenmukaiseen hoitoon, esim. akuutti muskuloskeletaalinen kipu, dysmenorrea ja hammassärky.
Kettesse on tarkoitettu aikuisille potilaille.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Suosittelava annos kivun luonteen ja voimakkuuden mukaan on tavallisesti 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-oraaliliuos on tarkoitettu ainoastaan lyhytaikaishoitoon, ja hoidon tulee rajoittua oirekauteen.

Iäkkäät:

Iäkkäiden potilaiden hoito suositellaan aloitettavaksi pienillä annoksilla (vuorokausiannos 50 mg).

Annostus voidaan suurentaa normaalille väestölle suositeltuun määrään vasta, kun on varmistettu, että potilas sietää sitä hyvin.

Mahdollisen haittavaikutusprofiilin (ks. kohta 4.4) vuoksi vanhempia henkilöitä on seurattava erityisen tarkasti.

Maksan vajaatoiminta:

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, läikehoito on aloitettava pienin annosin (vuorokausiannos 50 mg), ja heidän tilaansa on seurattava tarkasti. Kettesse-oraaliliuosta ei saa käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt, lääkehoito on aloitettava enintään 50 mg:n vuorokausiannoksella (kreatiniinipuhdistuma 60-89 ml/min) (ks. kohta 4.4). Ketesse-oraaliliuosta ei saa käyttää potilailla, joilla on kohtalainen 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 lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, eikä sitä saa antaa lapsille eikä nuorille.

Antotapa

Suun kautta. Oraaliliuos voidaan ottaa suoraan annospussista tai annospussin koko sisältö voidaan sekoittaa lasilliseen vettä. Annospussin sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

Lääkkeen otto aterian yhteydessä hidastaa lääkkeen imeytymisnopeutta (ks. Farmakokinetiikka). Tämän vuoksi äkillisen kivun lievitykseen valmiste suositellaan otettavaksi vähintään 15 minuuttia ennen ateriaa.

4.3. Vasta-aiheet

Kettesse-oraaliliuosta 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 riniittia tai nenäpolyyppeja, urtikariaa tai angioedeemaa.
- Potilaalla on valoallergia tai valotoksisia reaktioita ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana.
- Potilaalla on aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.
- Potilaalla on aktiivinen peptinen haava tai mahasuolikanavan verenvuoto tai mikä tahansa aiemmin sairastettu mahasuolikanavan verenvuoto, haavauma tai perforaatio.
- Potilaalla on krooninen dyspepsia.
- Potilaalla on muita aktiivisia verenvuotoja tai verenvuotohäiriöitä.
- Potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti.
- Potilaalla on vakava sydämen vajaatoiminta.
- Potilaalla on kohtalainen tai vakava munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 59 ml/min).
- Potilaalla on vakava maksan toimintahäiriö (Child-Pugh-pistemäärä 10-15).
- Potilaalla on verenvuotoalttius ja muita veren hyytymishäiriöitä.
- Potilas kärsii vakavasta nestevajauksesta (johtuen oksentelusta, ripulista tai riittämättömästä nesteensaannista).
- Raskauden viimeisen kolmanneksen ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettävä varoen potilailla, joilla on tai on aikaisemmin ollut allergioita.

Kettesse-valmisteen samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten syklo-oksigenaasi-2:n selektiivisten estäjien, kanssa on vältettävä.

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

Ruoansulatuskanavaan liittyvä turvallisuus

Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, haavaumia tai perforaatiota, jotka voivat olla hengenvaarallisia, on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin sairastetuista vakavista ruoansulatuskanavan haittavaikutuksista. Jos

ruoansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia ilmenee Kettesse-valmisteen käytön aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavaumien tai perforaation riski on suurempi tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja potilailla, joilla on aikaisemmin todettu haava, etenkin jos sen yhteydessä on ollut verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla.

Käyttö iäkkäillä: Iäkkäillä potilailla ilmenee tavallista useammin tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatiota, jotka voivat aiheuttaa kuoleman (ks. kohta 4.2). Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella 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, on seurattava ruoansulatushäiriöiden, erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodon, varalta.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, 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 aspiriinihoitoa tai muita lääkkeitä, jotka todennäköisesti lisäävät ruoansulatuskanavan haitan riskiä (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on aikaisemmin 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 verihutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä kuten asetyylisalisyylihappoa (ks. kohta 4.5).

Munuaisiin liittyvä turvallisuus

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tulehduskipulääkkeiden käyttö näillä potilailla voi aiheuttaa munuaisten toiminnan heikentymistä, nesteiden kertymistä ja turvotusta. Varovaisuutta vaaditaan myös annettaessa valmistetta potilaille, joita hoidetaan diureeteilla, tai potilaille, joille saattaa kehittyä hypovolemia, sillä nefrotoksisuuden riski lisääntyy tällöin.

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, interstitiaalfriitti, papillanekroosi, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.

Iäkkäillä potilailla heikentynyt munuaisten toiminta on todennäköisempää kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

Maksaan liittyvä turvallisuus

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä valmiste voi ohimenevästi hieman suurentaa joitakin maksa-arvoja ja merkittävästi suurentaa myös ALAT- ja ASAT-arvoja. Näiden arvojen suurentuessa merkittävästi hoito on lopetettava.

Iäkkäillä potilailla heikentynyt maksan toiminta on todennäköisempää kuin muulla väestöllä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaarinen ja serebrovaskulaarinen turvallisuus

Verenpainetauti ja/tai lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut sydänsairaus, varsinkin jos hänellä on ollut sydämen vajaatoimintaa, sillä sydämen vajaatoiminnan puhkeamisen riski lisääntyy, koska tulehduskipulääkkeitä käyttävillä on raportoitu nesteretentiota ja turvotusta.

Kliiniset tutkimukset ja epidemiologiset tiedot 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 hallitsematon verenpainetauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivoverenkierron sairaus, häntä saa hoitaa Ketesse-valmisteella vasta huolellisen harkinnan jälkeen. Samoin on harkittava, voidaanko aloittaa pitkäaikainen hoito potilaalla, jolla on sydän-verisuonisairauden riskitekijöitä (esim. verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Kaikki ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet voivat estää verihutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa prostaglandiinisynteesin eston kautta. Sen vuoksi deksketoprofeenin käyttö potilailla, jotka saavat muuta veren hyytymiseen vaikuttavaa lääkitystä, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja, ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Iäkkäillä potilailla heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta on todennäköisempää 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 harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkehoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alussa, useimmiten ensimmäisenä hoitokuukautena. Ketesse-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Muut tiedot

Erityinen varovaisuus on tarpeen

- jos potilaalla on porfyriiniaineenvaihdunnan synnynnäinen häiriö (esim. akuutti ajoittainen porfyria)
- jos potilaalla on nestevajaus
- heti suuren leikkauksen jälkeen.

Jos lääkäri pitää pitkäaikaista deksketoprofeenihoitoa välttämättömänä, maksan ja munuaisten toiminta sekä verisolujen määrä on tarkistettava säännöllisesti.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu vakavia akuutteja yliherkkyyksireaktioita (esim. anafylaktinen shokki). Hoito on keskeytettävä vakavien yliherkkyyksireaktioiden ensimmäisten merkkien ilmetessä Ketesse-valmisteen ottamisen jälkeen. Oireista riippuen on terveydenhoidon ammattilaisten ryhdyttävä 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 tällä hetkellä voida sulkea pois. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Ketesse-valmisteen käyttöä vesirokon aikana.

Ketesse-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on verenmuodostushäiriöitä, systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudostauti.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektiosairauksien oireet.

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä), koska se sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia.

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes.

Pediatriset potilaat

Käytön turvallisuutta lapsilla ja nuorilla 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 selektiiviset 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, verihutaleiden toiminnan eston sekä ruoansulatuskanavan limakalvovaurioiden takia. Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta sekä laboratorio-arvojen tarkkailu on suositeltavaa.
- Hepariniit: suurentunut verenvuotoriski (verihutaleiden toiminnan eston ja ruoansulatuskanavan limakalvovaurion takia). Mikäli yhdistelmä on välttämätön, huolellinen kliininen seuranta sekä 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). Litiumin pitoisuuden arvo vaatii näin ollen tarkkailua deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.
- Metotreksaatti, vähintään 15 mg:n viikkoannoksia 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 ja 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 ja säännöllisesti sen jälkeen. Kettesse-valmisteen ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen anto voi johtaa hyperkalemiaan. Veren kaliumpitoisuuksia on seurattava. (Ks. kohta 4.4).
- Metotreksaatti, pieniä, alle 15 mg:n viikkoannoksia käytettäessä: Metotreksaatin hematologinen toksisuus lisääntyy sen munuaispuhdistuman pienentymisen kautta, mikä johtuu 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 lisättävä ja vuotoaika tarkistettava useammin.

- Tsidovudiini: punasolutoksisuuden lisääntymisvaara retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen kautta, sekä vakavan anemian ilmeneminen viikko tulehduskipulääkityksen aloittamisen jälkeen. Täydellinen verenkuva otettava ja retikulosyyttien määrä laskettava 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisen jälkeen.
- Sulfonyyliureat: Tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumiskohdista.

Huomioitavat yhdistelmät:

- Beetasalpaajat: Tulehduskipulääke voi vähentää verenpainetta laskevaa vaikutusta prostaglandiinisynteesin esto kautta.
- Siklosporiini ja takrolimuusi: Nefrotoksisuus voi voimistua tulehduskipulääkkeiden oton yhteydessä munuaisten prostaglandiinin välittämien vaikutusten vuoksi. Munuaisten toiminta on mitattava yhdistelmähoidon aikana.
- Trombolyytit: lisääntynyt verenvuotoriski.
- Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-valmisteet) voivat lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: Deksketoprofeenin plasmapitoisuudet voivat suurentua; tämä yhteisvaikutus voi johtua estomekanismista munuaistiehyterityksessä ja glukuronokonjugaatioissa, 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

Ketesse-oraaliliuos on vasta-aiheinen 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 (ks. kohta 5.3). Deksketoprofeenitrometamolia 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 hättäväreilutuksille (ductus arteriosuksen enneaikainen sulkeutuminen ja keuhkohypertensio)
- munuaisten toiminnanhäiriölle, 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 ei ole tietoja. Kettesse-oraaliliuos on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Kettesse-valmisteen käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, ja sitä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Deksketoprofeenin käytön lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmättömyyden syitä selvittämissä tutkimuksissa.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kettesse-oraaliliuos saattaa aiheuttaa hättäväreilutuksia, kuten huimausta, näköhäiriöitä tai uneliaisuutta. Reagoitakyky ja kyky osallistua aktiivisesti tieliikenteeseen ja käyttää koneita saattavat olla heikentyneitä näissä tapauksissa.

4.8. Hättäväreilutukset

Seuraavassa taulukossa on esitetty ainakin mahdollisesti deksketoprofeenin käyttöön (tabletin muodossa) kliinisissä tutkimuksissa liittyneet hättäväreilutukset sekä Kettesse-oraaliliuoksen myyntiintulon jälkeen raportoidut hättäväreilutukset elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan luokiteltuna:

Koska deksketoprofeenin oraaliliuoksen C_{max} -plasmatasot ovat korkeampia kuin tablettimuodossa raportoidut tasot, (ruoansulatuskana vaille) aiheutuvien hättäväreilutusten mahdollisesti lisääntyntä riskiä ei voida sulkea pois.

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	---
Psykkiset häiriöt	---	Unettomuus, hädistyneisyys	---	---

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 kudος	---	Ihottuma	Urtikaria, akne, hikoilun lisääntyminen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), angioedeema, kasvojen turvotus, valoyliherkkyysoireyhtymät, 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	---	Väsymys, kipu, astenia, jäykkyydet, huonovointisuus	Perifeerinen turvotus	---
Tutkimukset	---	---	Poikkeavaisuus maksan toimintakokeessa	---

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat liittyneet ruoansulatuskanavaan. Lääke saattaa aiheuttaa peptisiä haavoja, perforaatiota tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa, joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaa, etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Lääkkeenannon jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriripulia,

verioksennusta, haavaista suutulehdusta, paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Gastritti 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 pääasiassa esiintyä potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudostauti, ja hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, sekä harvemmin agranulosytoosi ja medullaarinen hypoplasia). Suurirakkulaiset reaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

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 ruoansulatuskanavan häiriöitä (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 dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: propionihapon johdannaiset

ATC-koodi: M01AE17.

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

Vaikutusmekanismi

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin heikkenemiseen syklooksigenaasin reaktioketjun estämisen välityksellä. Esto kohdistuu erityisesti arakidonihapon muuttumiseen syklistiksi endoperoksideiksi PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂, sekä 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. Farmakokinetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä bioekvivalenssitutkimuksessa verrattiin oraaliuosta ja tabletteja, kun deksketoprofeenin annos oli 25 mg.

Imeytyminen

Deksketoprofeeni imeytyy nopeasti suun kautta annon jälkeen ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 15 minuutin kuluttua (vaihteluväli 10-40 minuuttia) suun kautta annettuna. Suun kautta otettavien tablettien ja oraaliuoksen välillä toteutettu deksketoprofeenin vertailu annoksella 25 mg osoitti, että nämä kaksi lääkemuotoa ovat biologisesti samanarvoisia biologisen hyötösuuden osalta (AUC). Huippupitoisuudet (C_{max}) olivat noin 20 % korkeampia oraaliuoksen annon jälkeen tablettiin verrattuna. AUC-arvo ei muutu, kun lääke annetaan ruokailun yhteydessä, mutta deksketoprofeenin C_{max} kuitenkin pienenee ja sen imeytymisnopeus hidastuu (t_{max} -arvo suurenee).

Jakautuminen

Deksketoprofeenitrometamolin jakautumisen ja eliminaation puoliintumisajat ovat 0,35 ja 1,65 tuntia. Muiden runsaasti plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin (99 %) sen jakautumistilavuuden keskiarvo on alle 0,25 l/kg. Farmakokineettisissä moniannostutkimuksissa on todettu, että AUC-arvo viimeisen annoksen jälkeen ei poikennut AUC-arvosta yhden annoksen jälkeen. Tämä osoittaa, että lääkettä ei kerry elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Deksketoprofeeni eliminoituu pääasiassa glukuronidikonjugaatiolla, jonka jälkeen se erittyy 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 hättävää vaikutusta (NOAEL), olivat 2 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos. Apinoilla suurilla annoksilla havaittuja merkittävimpiä hättävää vaikutuksia 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 koko tulehduskipulääkkeiden farmakologisen ryhmän suhteen on tunnustettu, deksketoprofeeni saattaa eläimillä aiheuttaa muutoksia alkion ja sikiön selviytymiseen sekä epäsuorasti tiineiden emojen gastrointestinaalisen toksisuuden kautta että suoraan sikiön kehityessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Ammoniumglykyrritsaatti
Neohesperidiinidihydrokalkoni
Metyyliparahydroksibentsoaatti
Sakkariinatrium
Sakkarooosi
Makrogoli 400
Sitruuna-aromi
Povidoni K-90
Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Puhdistettu vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Ketesse oraaliliuos on pakattu yksittäisannospusseihin, jotka on valmistettu laminoidusta foliosta (polyesteri / alumiini / pienitiheksinen polyeteeni). Yksi annospussi sisältää 10 ml oraaliliuosta.

Yksi pakkaus sisältää 2, 4, 10 tai 20 annospussia.
Kaikkia pakkauskojoja 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 S.A.
1, Avenue de la Gare
LU-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34472

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2020