SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ketogan töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Ketobemidonhýdróklóríð 5 mg og 3-tvímetýlamínó-1,1-tvífenýlbúten-(1) hýdróklóríð 25 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hver tafla inniheldur 107 mg laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Útlit: Ketogan töflur eru kringlóttar, hvítar, tvíkúptar með deiliskoru, merktar „K“ beggja vegna deiliskorunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miklir verkir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir:
1-2 töflur á 4-6 klst. fresti.

Aldraðir:
Minnka skal skammta handa öldruðum eftir þörfum, þar sem úthreinsun hjá öldruðum sjúklingum er yfirleitt hægari, helmingunartími er lengri og þeir eru næmari fyrir Ketogan en yngri sjúklingar.

Börn og unglingar:
Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun Ketogan til meðferðar á verkjum hjá börnum og unglingum.

Skert lifrarstarfsemi:
Ketobemidon umbrotnar aðallega í lifur (sjá kafla 5.2), því skal minnka skammta handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi:
Gefa má sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi minni skammta eftir þörfum.

4.3 Frábendingar

Ketogan er ekki ætlað sjúklingum með:
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Slímsöfnun í lungum.
- Öndunarbælingu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hvorki má nota lyfið samhliða mónóamínoxídasahemlum (MAO-hemlum) né innan 14 daga eftir að notkun MAO-hemla er hætt (sjá kafla 4.5).

Öndunarbæling
Eins og á við um aðra ópíóíða getur komið fram öndunarbæling, þar með talinn miðtaugakerfiskæfisvefn (Central Sleep Apnea) og svefntengdur vefildisskortur, hjá sjúklingum sem fá meðferð með ketobemidoni. Því skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til aukaverkana. Tíðni öndunarbælingar eykst með auknum skömmtum. Þegar ketobemidon er notað samhliða lyfjum sem verka á miðtaugakerfið getur öndunarbæling aukist (sjá kafla 4.5). Hjá sjúklingum með öndunarbælingu, þar með talinn miðtaugakerfiskæfisvefn, skal íhuga minnkun á ópíóíðskömmtun út frá gildandi leiðbeiningum um niðurtröppun ópíóíða.

Hætta við notkun samhliða benzódíazepínlyfjum eða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið
Samhliðanotkun ópíóíða, þ.m.t. ketobemidons, og benzódíazepínlyfja eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengis, getur valdið öndunarbælingu, mikilli slævingu, dauðadái og dauða. Ekki ætti að ávísa ketobemidoni og benzódíazepínlyfjum eða öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið til samhliðanotkunar nema hjá sjúklingum þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki fullnægjandi (sjá kafla 4.5). Skammtar og meðferðarlengd eiga að vera í lágmarki. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna öndunarbælingar og slævingar.

Serótónínheilkenni við samhliðanotkun annarra serótónínvirkra lyfja
Gæta skal varúðar þegar ketobemidon er notað samhliða lyfjum sem hafa áhrif á serótónín-taugaboðkerfið. Serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt, getur komið fram við samhliðanotkun annarra serótónínvirkra lyfja (sjá kafla 4.5). Það getur gerst við ráðlagða skammta. Meðal einkenna serótónínheilkennis eru breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, ofskynjanir, dauðadá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðsláttur, óstöðugur blóðþrýstingur, hár líkamshiti), tauga-vöðva-einkenni (t.d. ofurviðbrögð, skortur á samhæfingu, stjarfi) og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Ef grunur leikur á um serótónínheilkenni á að íhuga að hætta notkun ketobemidons.

Astmi
Sjúklingar með astma geta fundið fyrir fleiri aukaverkunum þar sem ópíóíðar skerða öndunargetu og auka þannig loftmótstöðuna.

Vanstarfsemi nýrnahettubarkar
Tilkynnt hefur verið um vanstarfsemi nýrnahettubarkar við notkun ópíóíða. Einkenni vanstarfsemi nýrnahettubarkar eru ósértæk og meðal þeirra geta verið ógleði, uppköst, lystarleysi, þreyta, máttleysi, sundl og lágur blóðþrýstingur. Hægt er að reyna önnur ópíóíðlyf, þar sem tilkynnt hefur verið um tilvik þar sem vanstarfsemi nýrnahettubarkar kom ekki fram á ný þegar skipt var um ópíóíðlyf. Tiltækar upplýsingar benda ekki til þess að ein tegund ópíóíðlyfja tengist frekar vanstarfsemi nýrnahettubarkar en aðrar.

Ávanabinding
Myndast getur lyfjaþol ásamt líkamlegri og andlegri ávanabindingu. Andleg ávanabinding kemur þó mjög sjaldan fyrir, ef ketobemidon er notað á réttan hátt og undir nánu eftirliti læknis.

Höfuðáverkar
Gæta skal varúðar við notkun ketobemidon handa sjúklingum með aukinn innankúpuþrýsting, skerta meðvitund eða sem eru í dauðadái (coma), eða eru með höfuðáverka.

Áhrif á hjarta
Ketobemidon getur orsakað hægslátt (sjá kafla 4.8) og skal því notað af varúð handa sjúklingum með hægsláttartruflanir.

Þvagfæri
Ketobemidon getur valdið þvagteppu og því skal gæta varúðar við notkun handa sjúklingum með stækkaðan blöðruhálskirtil eða þrengsli í þvagrás.

Hreyfanleiki í þörmum
Ketobemidon hamlar hreyfanleika í þörmum og því skal gæta varúðar við notkun handa sjúklingum sem fara í aðgerð á meltingarfærunum.

Gæta skal varúðar og nota ketobemidon í minni skömmtum handa:
- Sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.
- Sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.
- Sjúklingum með lungnasjúkdóm.
- Öldruðum og heilsulitlum sjúklingum.

Við samhliðanotkun ketobemidons og áfengis og/eða svefnlyfja getur komið fram kvíði.

Skortur á karlkynshormónum
Langvarandi notkun ópíóíða getur haft áhrif á undirstúku-heiladinguls-kynkirtlakerfið og valdið skorti á karlkynshormónum, sem getur birst sem skert kynhvöt, getuleysi, ristruflanir, tíðateppa eða ófrjósemi. Meta á rannsóknaniðurstöður sjúklinga með einkenni skorts á karlkynshormónum.

Ofursársaukanæmi af völdum ópíóíða
Notkun ópíóíða getur leitt til ofursársaukanæmis af völdum ópíóíða, einkum eftir langvarandi notkun og/eða eftir notkun stórra skammta. Hægt er að vinna gegn ofursársaukanæmi af völdum ópíóíða með því að draga úr notkun eða hætta notkun ópíóíðans, eða skipta yfir í annað form ópíóíða.

Hjálparefni:
Ketogan inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt laktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Við samhliðagjöf ópíóíða geta MAO-hemlar orsakað örvun á miðtaugakerfið (CNS-excitation), ofurhita, krampa ásamt lág- eða háþrýstingi. Ketobemidon má því hvorki nota samhliða MAO-hemlum né innan 14 daga eftir að notkun MAO-hemla er hætt.

Samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið, t.d. benzódíazepínlyfjum, slævandi lyfjum/svefnlyfjum sem ekki innihalda benzódíazepín, öðrum ópíóíðum, kvíðastillandi lyfjum, róandi lyfjum, almennum svæfingalyfjum, geðrofslyfjum, vöðvaslakandi lyfjum, slævandi andhistamínum og áfengi getur aukið öndunarbælandi verkun og valdið mikilli slævingu, sem hugsanlega getur leitt til vanöndunar, minnkaðrar vöðvaspennu og skertrar meðvitundar, dauðadás eða dauða (sjá kafla 4.4).

Samhliðanotkun ketobemidons og serótónínvirkra lyfja, þ.m.t. sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRI-lyf) og serótónín/noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI-lyf), þríhringlaga þunglyndislyfja, triptan-lyfja, 5-HT3-viðtakahemla, lyfja sem verka á serótónín-taugaboðkerfið (t.d. mirtazapín, trazódon, tramadól) og MAO-hemla, getur aukið hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Verkjalyf af flokki morfíns geta valdið öndunarbælingu hjá nýbura. Slík lyf skal því eingöngu nota, ef brýna nauðsyn ber til, 2-3 klst. fyrir væntanlega fæðingu og aðeins ef ætlaður ávinningur fyrir móður

vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir nýburann. Við langtíma notkun á meðgöngu skal gera ráð fyrir hættu á fráhvarfseinkennum hjá nýbura.

Brjóstagjöf
Ekki má nota ketobemidon meðan á brjóstagjöf stendur. Reynsla liggur ekki fyrir. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um hvaða áhrifum brjóstmylkingur verður fyrir.

Rannsóknir á takmörkuðum fjölda sjúklinga þar sem 5–10 mg af ketobemidoni var gefið undir húð, sem lyfjaforgjöf fyrir keisarauppskurð eða útskaf (curettage) eftir fæðingu, hafa sýnt að ketobemidon skilst út í brjóstamjólk. Þéttni ketobemidons í brjóstamjólk, 4–9 klst. eftir gjöf frá gjöf skammta, var 3–9 sinnum hærri (6,3 – 36 ng/ml) en gildi í plasma móður. Aðgengi ketobemidons eftir inntöku er u.þ.b. 35% hjá fullorðnum. Þrátt fyrir að aðgengi ketobemidons hafi ekki verið rannsakað hjá nýburum, virðist sem aðeins mjög lítið magn ketobemidons berist til nýburans með brjóstamjólk eftir gjöf undir húð, allt að 10 mg.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ketogan skerðir hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengasta aukaverkunin og sem kemur fyrir hjá flestum sjúklingum er munnþurrkur.

Ónæmiskerfi Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Ofnæmisviðbrögð.
Geðræn vandamál Algengar (≥1/100 til <1/10) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Vellíðunartilfinning (eufori). Ringlun, ávanabinding, fráhvarfseinkenni.
Taugakerfi Algengar (≥1/100 til <1/10) Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Slævandi áhrif, sundl. Höfuðverkur.
Augu Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Þokusýn.
Hjarta Algengar (≥1/100 til <1/10)	Hægsláttur.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar (≥1/100 til <1/10)	Öndunarbæling.
Meltingarfæri Algengar – mjög algengar (>1/100) Algengar (≥1/100 til <1/10)	Munnþurrkur. Ógleði, uppköst, hægðatregða.
Húð og undirhúð Mjög sjaldgæfar – koma örsjaldan fyrir (<1/1.000)	Ofsabjúgur, ofsakláði, útbrot.
Nýru og þvagfæri Algengar – mjög algengar (>1/100)	Þvagteppa.
Rannsóknaniðurstöður Algengar (≥1/100 til <1/10)	Blóðþrýstingsfall.

<u>Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu</u>
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni:
Dæmigerð ópíóíða-einkenni með öndunarbælingu, sem er alvarlegasta einkennið.

Meðferð:
Ofskömmtun skal meðhöndla samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum um meðferð á ópíóíðaeitrunum.
Mótefni: Naloxon.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ópíóíðar í blöndu með krampalosandi lyfjum, ATC flokkur: N 02 AG 02.

Ketogan inniheldur verkjalyf og krampalosandi lyf. Krampalosandi innihaldsefnið getur aukið og lengt verkjastillandi áhrifin. Verkun kemur fram innan 10-30 mínútna og varir í 3-5 klst.
Auk þess að vera öflugur örvi á μ-ópíóíð-viðtaka er ketobemidon vægur hemill (ekki samkeppnishemill) á glútamat-viðtaka af undirtegundinni NMDA.

Lækningaleg þéttni
Eftir gjöf 10 mg af ketobemidoni í bláæð sást hærri þéttni en 500 ng/ml hjá nokkrum sjúklingum. Við verkjastillingu með ketobemidoni sem sjúklingar stýrðu sjálfir (að meðaltali 2,3 mg/klukkustund) var miðgildi þéttni í plasma 28 ng/ml og lægsta virka þéttni í plasma var 25 ng/ml.
Við staka 10 mg skammta af ketobemidoni til inntöku er hámarksþéttni í plasma á bilinu 10-20 ng/ml og næst hún eftir 1-3 klukkustundir. Bæði gildi geta þó verið mjög breytileg milli einstaklinga.

Hámarksþéttni, sem er u.þ.b. 18 ng/ml, næst að meðaltali innan 4 klukkustunda eftir inntöku skammts af ketobemidon forðatöflum.

Við gjöf 10 mg af ketobemidoni í endaþarm var hámarksþéttni í plasma 10-15 ng/ml og náðist hæsta gildi eftir 2-4 klukkustundir.

5.2 Lyfjahvörf

Aðgengi
Töflur: 34% (17-62%)
Forðatöflur: 77%
Endaþarmsstílar: 44% (34-59%)

Dreifing
Dreifingarrúmmál ketobemidons eftir gjöf í æð er 4-6 l/kg ef það er gefið meðan á skurðaðgerð stendur (eftir að svæfing er hafin) og 2-4 l/kg ef það er gefið eftir skurðaðgerð.

Þegar lyfið er tekið inn eftir aðgerð er dreifingarrúmmálið u.þ.b. 5,6 l/kg. Eftir gjöf um endaþarm er dreifingarrúmmálið 7,9 l/kg.

Umbrot
Ketobemidon er umbrotið í lifur með N-afmetýleringu, hringhýdroxýleringu, O-metýleringu og O-samtengingu. Helsta efnahvarf í fyrsta umbrotsfasanum er N-afmetýlering.
Helstu niðurbrotsefni: Norketobemidon (virkni óþekkt), 4’-hýdroxýketobemidon (virkni óþekkt).

Brotthvarf
U.þ.b. 70-80% af ketobemidonskammti sem tekinn er inn eða gefinn í bláæð skiljast út í þvagi óbreytt eða sem niðurbrotsefni; allt að 60% af skammtinum sem samtengd niðurbrotsefni. Magn óbreytts efnis sem skilst út í þvagi er 17% ef skammturinn er gefinn í æð en 5% ef hann er tekinn inn. 10-37% af skammtinum endurheimtist sem norketobemidon, hvort sem hann er tekinn inn eða gefinn í bláæð.

Útskilnaður í þvagi er hraður og er mest af efninu að finna í þvagi innan 6 klukkustunda eftir skammt sem tekinn er inn eða gefinn í æð.

Minna en 2% af ketobemidon skammti sem gefinn er í æð endurheimtist í hægðum (líklega sem samtengd niðurbrotsefni), sem bendir til þess að hluti efnisins skiljist út í galli.

Heildarúthreinsun
Plasmaúthreinsun ketobemidons er 0,5-0,7 l/kg/klukkustund ef lyfið er gefið í æð og 1,6 l/kg/klukkustund ef það er tekið inn.

Helmingunartími
Helmingunartími ketobemidons eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum eftir skurðaðgerð er á bilinu 2-2,3 klukkustundir.

Við gjöf í bláæð meðan á skurðaðgerð stendur (eftir að svæfing er hafin) hefur helmingunartími mælst lengri (u.þ.b. 3,8 klukkustundir), líklega vegna staðbundinna breytinga á blóðflæði. Ef lyfið er gefið eftir að skurðaðgerð lýkur styttist helmingunartíminn í u.þ.b. 2 klukkustundir.

Eftir inntöku lyfsins hefur verið tilkynnt um helmingunartíma sem er 2,54 klukkustundir.

Eftir gjöf um endaþarm er helmingunartími ketobemidons u.þ.b. 3,3 klukkustundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ketobemidon hefur verið notað til verkjameðferðar frá því í upphafi sjötta áratugar 20. aldarinnar.

Ketobemidon sem gefið var í bláæð olli ekki hækkuðum slagæðaþrýstingi hjá kanínum. Þegar ketobemidon hýdróklóríð (LD_{50} 67 mg/kg) var gefið undir húð voru bráð eituráhrif hjá músum minni en fyrir metadon. Stærsti endurtekni skammtur af ketobemidon hýdróklóríði undir húð sem þoldist hjá rottum var 4 mg/kg/dag. Þegar músum voru gefnir eitraðir skammtar af ketobemidon hýdróklóríði voru einkennin svipuð þeim sem sáust eftir gjöf morfíns.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósi (mjólkursykurseinhýdrat); povidon; kartöflusterkja; matarlím; talkúm; magnesíumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

920096 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1994.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. janúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. júní 2021.