

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketorax 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg ketobemidonhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, runde, konvekse tabletter, merket med '5' på den ene siden. Tablettene har ikke delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Doseres individuelt.

Sterke, akutte smerter (f.eks. postoperative smerter, gallesten, gallestensanfall, utbredte lesjoner):
1-3 tabletter hver 3.-5. time.

Kroniske smerter (f.eks. cancersmerter samt visse former for non-maligne smerter hvor ingen annen effektiv behandling er mulig): Det anbefales å starte med f.eks. 1-2 tabletter hver 4.-5. time. Behandlingen individualiseres med hyppig dosejustering etter smerteintensitet, smertegenese og ev. toleranseutvikling. Det tilstrebes et fast doseringsintervall (på ca. 4 timer), som holder pasientene smertefrie. Det er behov for økning i dosen når den smertelindrende virkningen avtar i varighet. Eldre og svekkede pasienter, pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon og pasienter med lungesykdommer skal initialt ha redusert dose. Profylaktisk antiobstipasjonsregime er nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Ketobemidon er kontraindisert ved følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Sekretstagnasjon
- Respirasjonsdepresjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bør ikke brukes samtidig med, eller innen 14 dager etter seponering av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.5).

Respirasjonsdepresjon

Som for andre opioider kan respirasjonsdepresjon, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi, observeres hos pasienter som behandles med ketobemidon. Pasienten bør derfor følges nøye for utvikling av bivirkninger. Forekomst av respirasjonsdepresjon øker med økende dose. Respirasjonen hemmes ytterligere ved kombinasjon med legemidler som påvirker sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.5). Vurder å redusere opioiddosen hos pasienter med respirasjonsdepresjon, inkludert CSA, i henhold til gjeldende faglige retningslinjer for nedtrapping av opioider.

Risiko ved samtidig bruk av benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva:

Samtidig bruk av opioider, inkludert ketobemidon, med benzodiazepiner eller andre substanser med dempende effekt på sentralnervesystemet, inkludert alkohol, kan føre til respirasjonsdepresjon, dyp sedasjon, koma og død. Forskriving av ketobemidon og benzodiazepiner eller andre legemidler med dempende effekt på CNS bør kun brukes til pasienter der andre behandlingsalternativer er utilstrekkelig (se pkt. 4.5). Dosering og behandlingsvarighet bør begrenses til et minimum. Følg med på pasientene og se etter tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon.

Serotonergt syndrom (SS) ved samtidig bruk av serotonerge legemidler

Forsiktighet bør utvises når ketobemidon administreres samtidig med legemidler som påvirker de serotonerge nevrotransmittersystemene. Utvikling av mulig livstruende serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av serotonerge legemidler (se pkt. 4.5). Dette kan oppstå ved anbefalt dose. Serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental helse (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, inkoordinasjon, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom, bør seponering av ketobemidon vurderes.

Astma

Pasienter med bronkial astma er mer utsatt for bivirkninger, da opioider reduserer respirasjonskraften og derved øker luftveismotstanden.

Binyreinsuffisiens

Tilfeller av binyreinsuffisiens er rapportert ved bruk av opioider. Binyreinsuffisiens kan gi uspesifikke symptomer og tegn som omfatter kvalme, anoreksi, oppkast, tretthet, svakhet, ørhet og lavt blodtrykk. Andre opioider kan prøves, da det i enkelte tilfeller er rapportert om bruk av et annet opioid uten tilbakefall av binyreinsuffisiens. Det er ikke sett større sannsynlighet for å utvikle binyreinsuffisiens ved bruk av enkelte typer opioider enn andre.

Avhengighet

Både toleranse og fysisk og psykologisk avhengighet er observert. Psykologisk avhengighet forekommer imidlertid sjelden dersom ketobemidon brukes riktig og overvåkes nøye av legen.

Hodeskade

Ketobemidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med forhøyet intrakranielt trykk, dersom pasienten er bevisstløs eller i koma, eller har hodeskader.

Hjertesykdom

Ketobemidon kan forårsake bradykardi (se pkt. 4.8) og skal derfor brukes med forsiktighet til pasienter som har en bradyarytmi.

Nyresvikt

Ketobemidon kan føre til urinretensjon, og bør brukes med forsiktighet til pasienter med forstørret prostata eller uretrastriktur.

Redusert gastrointestinal motilitet

Ketobemidon reduserer gastrointestinal motilitet, og skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt et kirurgisk inngrep i gastrointestinaltraktus, og hos pasienter med aspirasjonsrisiko.

Ketobemodin skal brukes med forsiktighet, og med redusert dosering, hos følgende:

- Pasienter med nedsatt leverfunksjon
- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- Pasienter med lungesykdommer
- Eldre og svekkede pasienter

Androgenmangel

Kronisk bruk av opioider kan påvirke HPA-aksen (for hypotalamus, hypofysen og binyrene) og føre til androgenmangel som kan vise seg i form av nedsatt libido, impotens, erektil dysfunksjon, amenorré eller infertilitet. Pasienter med slike symptomer på androgenmangel bør utredes nærmere med laboratorieprøver.

Ved langtidsbruk (>3 md.) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Sikkerhet og effekt er ikke tilfredsstillende dokumentert ved titrering til høyere døgndoser enn 100-120 mg peroralt.

Hyperalgesi

Noen pasienter kan utvikle hyperalgesi (økt følsomhet for smerter), særlig ved langtidsbruk og/eller høye doser av opioider. Dosereduksjon, seponering eller bytte til annet opioid anbefales.

Hjelpestoffer

Ketorax tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere kan, ved samtidig bruk med opioider, forårsake CNS-stimulering, hyperpyreksi, kramper og hypo- eller hypertensjon. Ketobemidon bør derfor ikke brukes samtidig med eller innen 14 dager etter seponering av MAO-hemmere.

Samtidig bruk av andre legemidler som påvirker sentralnervesystemet, for eksempel benzodiazepiner, benzodiazepinlignende legemidler / hypnotika, andre opioider, anxiolytika, beroligende midler, narkose, antipsykotika, muskelrelakserende midler, sederende antihistaminer og alkohol kan potensere den respirasjonsdepressive effekten og dyp sedasjon, som potensielt kan føre til hypoventilering, hypotoni og bevisstløshet, koma og død (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av ketobemidon og et serotonergt legemiddel, slik som en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin-norepinefrin-reopptakshemmer (SNRI), et trisyklisk antidepressivt middel (TCA), et triptan, en 5-HT₃-reseptorantagonist, et legemiddel som påvirker serotonin-nevrotransmittersystemet (f.eks. mirtazapin, trazodon, tramadol), eller en MAO-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende sykdom (se pkt. 4.4).

Dersom ketobemidon brukes samtidig med alkohol eller beroligende midler kan også angst oppstå.

Opioider kan redusere absorpsjonen av mange legemidler som gis oralt på grunn av nedsatt tarmmotilitet. Pentazocin og buprenorfin som selv er narkotiske analgetika, kan av og til ha antagonistisk effekt overfor de andre i gruppen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Analgetika av morfintypen kan forårsake neonatal respirasjonsdepresjon. De siste 2-3 timene før forventet nedkomst skal disse legemidlene derfor kun gis hvis strengt nødvendig. Ved langvarig behandling av moren under graviditeten, må risikoen for abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet tas med i betraktningen.

Amming

Ketobemidon bør ikke brukes under amming, da erfaring mangler. Det er ukjent hvor mye av ketobemidon som går over i morsmelk. Det finnes ikke informasjon om hvordan nyfødte kan påvirkes.

Studier på et begrenset antall pasienter som fikk 5 til 10 mg ketobemidon administrert subkutan som premedikasjon før keisersnitt eller utskrapning etter fødsel, viste at ketobemidon går over i morsmelk. 4 til 9 timer etter dosering var konsentrasjonen av ketobemidon i morsmelk 3 til 9 ganger høyere (6,3 – 36 ng/ml) enn i morens plasma. Oral biotilgjengelighet av ketobemidon hos voksne er omtrent 35 %. Selv om det ikke er gjort studier av oral biotilgjengelighet av ketobemidon hos nyfødte, er det sannsynligvis svært lave nivåer av ketobemidon som kan overføres til nyfødte via morsmelk etter subkutan administrering av doser inntil 10 mg.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ketobemidon har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Den mest vanlige bivirkningen er munntørrehet, som oppstår hos de fleste pasientene.

Bivirkningene er listet etter følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Sjeldne</i>	Hypersensitivetsreaksjoner
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Eufori
<i>Ikke kjent</i>	Forvirring, avhengighet, seponeringssyndrom
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Døsighet, svimmelhet
<i>Ikke kjent</i>	Hodepine
Øyesykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	Tåkesyn
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Bradykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Vanlige</i>	Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Munntørhet
<i>Vanlige</i>	Kvalme, brekninger, forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Sjeldne</i>	Angioødem, urtikaria, utslett
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Svært vanlige</i>	Urinretensjon
Undersøkelser	
<i>Vanlige</i>	Blodtrykksfall

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Karakteristiske symptomer på overdosering av opioider er svimmelhet, kvalme og døsighet stigende til koma, med respirasjonsdepresjon som største risiko.

Behandling

Standardbehandling ved opioidforgiftning.

Antidot

Nalokson.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Opioidanalgetikum. ATC-kode: N02A B01

Virkningsmekanisme

Opioidreseptor-agonist.

Farmakodynamiske effekter

Analgetiske, respirasjonsdepressive, sedative og sentralnervøse effekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorberes lett fra mage-tarmkanalen. Biotilgjengeligheten av ketobemidon er ca. 35 %, varierende

fra 20 % til 60 %. Den analgetiske effekten er kraftig, tilsvarende morfin og inntreter etter 20-30 minutter og varer 3-5 timer.

Distribusjon

Data fra et begrenset pasientgrunnlag, der ulike formuleringer av ketobemidon ble administrert alene eller i kombinasjon med spasmolytika (N,N-dimethyl-3,3-diphenyl-1-methylpropylamine), tilsier et distribusjonsvolum på 4-8 l/kg.

Biotransformasjon

Betydelig første passage "first pass"-metabolisme i leveren. Ketobemidon metaboliseres i lever via N-demetylering, ringhydroksylering, O-metylering og O-konjugering. Den predominante fase I reaksjonen er N-demetylering. Humane hovedmetabolitter er norketobemidon (ukjent aktivitet) og 4'-hydroksyketobemidon (ukjent aktivitet).

Eliminasjon

70-80 % av en oral eller intravenøs dose av ketobemidon gjenfinnes i urin som uendret substans og som metabolitter. Mindre enn 2% av intravenøs dose av ketobemidon gjenfinnes i fæces (sannsynligvis som konjugater), noe som indikerer en viss biliær utskillelse.

Halveringstid

Plasmahalveringstiden for ketobemidon er 2-3 timer. Ved intravenøs administrering under kirurgi (etter innledning av anestesi), er det sett lengre halveringstid (ca 3,8 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat
Povidon
Potetstivelse
Gelatin
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av aluminium.
20 stk, 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1994-00270

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. januar 1996

Dato for siste fornyelse: 15. september 2007.

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2023