

PRODUKTRESUMÉ

for

Ketogan, tabletter

0. D.SP.NR.
0254

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Ketogan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Ketobemidonhydrochlorid 5 mg og 3-dimethylamino-1,1-diphenylbuten-(1)hydrochlorid 25 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Lactosemonohydrat
(Se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Udseende: Rund, hvid og bikonveks tablet med delekærv, mærket "K" på hver side af delekærven.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Stærke smerter.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Dosering

Voksne:
1-2 tabletter hver 4.-6. time.

Ældre:
Da ældre patienter typisk har reduceret clearance, forlænget halveringstid og er mere følsomme overfor Ketogan end yngre patienter, bør dosis til ældre reduceres efter behov.

Børn og unge:

Der er begrænset klinisk erfaring med behandling af smerter hos børn og unge med Ketogan.

Nedsat leverfunktion:

Ketobemidon metaboliseres hovedsagelig i leveren (se pkt. 5.2), hvorfor dosis til patienter med nedsat leverfunktion bør reduceres.

Nedsat nyrefunktion:

Patienter med nedsat nyrefunktion kan få reduceret dosis efter behov.

4.3 Kontraindikationer

Ketogan er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Sekretstagnation.
- Respirationsdepression.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bør ikke bruges samtidig med og inden for 14 dage efter seponering af monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (se pkt. 4.5).

Respirationsdepression

Som for andre opioider kan der ses respirationsdepression hos patienter behandlet med ketobemidon. Patienten bør derfor overvåges for bivirkninger. Incidensen af respirationsdepression øges med øget dosis. Når ketobemidon anvendes i kombination med lægemidler, der påvirker centralnervesystemet (CNS) kan respirationsdepression forøges (se pkt. 4.5).

Risici ved samtidig brug med benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva

Samtidig brug af opioider, herunder ketobemidon, med benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva, herunder alkohol, kan resultere i respirationsdepression, udtalt sedation, koma og død. Samtidig ordination af ketobemidon og benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva bør være forbeholdt patienter, for hvem alternative behandlingsmuligheder er utilstrækkelige (se pkt. 4.5). Begræns dosering og behandlingsvarighed til et minimum. Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation.

Serotonergt syndrom ved samtidig brug af andre serotonerge lægemidler

Forsigtighed tilrådes når ketobemidon bruges sammen med lægemidler, der påvirker det serotonerge-neurotransmittersystem. Den potentielt livstruende tilstand serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af andre serotonerge lægemidler (se pkt. 4.5). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis. Symptomer på serotonergt syndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære symptomer (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Hvis der er mistanke om serotonergt syndrom, bør seponering af ketobemidon overvejes.

Asthma

Patienter med asthma bronchiale kan opleve flere bivirkninger, da opioider kan reducere respirationspotentialet og derved øge luftmodstanden.

Binyrebarkinsufficiens

Der er rapporteret tilfælde af binyrebarkinsufficiens ved brug af opioider. Symptomerne på binyrebarkinsufficiens er uspecifikke og kan inkludere kvalme, opkastning, anoreksi, træthed, svaghed, svimmelhed, og lavt blodtryk. Alternativt kan andre opioider forsøges, da der er rapporteret tilfælde, hvor binyrebarkinsufficiens ikke kom igen ved skift til et andet opioid. Den tilgængelige information tyder ikke på, at en type opioid er mere forbundet med binyrebarkinsufficiens.

Afhængighed

Tolerans samt fysisk og psykisk afhængighed kan forekomme. Psykisk afhængighed ses dog sjældent, hvis ketobemidon anvendes korrekt og under nøje monitorering af lægen.

Hovedtraumer

Ketobemidon bør anvendes med forsigtighed til patienter med forhøjet intrakranielt tryk, lavt bevidsthedsniveau eller koma eller hovedlæsion.

Hjertepåvirkning

Ketobemidon kan forårsage bradykardi (se pkt. 4.8) og skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med bradyarytmier.

Urinveje

Ketobemidon kan forårsage urinretention, og bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med prostatahypertrofi eller uretral striktur.

Forstyrrelse af gastrointestinal motilitet

Ketobemidon hæmmer gastrointestinal motilitet, og bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter som gennemgår operation i mavetarmkanalen.

Ketobemidon bør anvendes med forsigtighed og i reducerede doser til:

- Patienter med nedsat leverfunktion.
- Patienter med nedsat nyrefunktion.
- Patienter med lungesygdom.
- Ældre og svage patienter.

Der kan opstå angst ved samtidig anvendelse af ketobemidon og alkohol og/eller sovemidler.

Ketogan indeholder lactose, og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Androgenmangel

Kronisk brug af opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-gonadal akse, hvilket medfører androgenmangel, som kan vise sig ved nedsat libido, impotens, erektil dysfunktion, amenorré eller infertilitet. Laboratorieværdier bør vurderes for patienter med symptomer på androgenmangel.

4.5 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

MAO-hæmmere kan forårsage CNS-ekscitation, hyperpyreksi, kramper samt hypo- eller hypertension ved samtidig indgift af opioider. Ketobemidon bør derfor ikke anvendes samtidig med eller indenfor 14 dage efter seponering af MAO-hæmmere.

Samtidig behandling med andre lægemidler, der påvirker CNS, f.eks. benzodiazepiner, sedativa/hypnotika, der ikke indeholder benzodiazepin, andre opioider, anxiolytika, beroligende medicin, generelle anæstetika, antipsykotika, muskelafslappende midler, sederende antihistaminer samt alkohol kan forstærke den respirationsdeprimerende virkning og udtalte sedation, der potentielt kan føre til hypoventilering, hypotoni og lavt bevidsthedsniveau, koma eller død (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af ketobemidon og et serotonergt middel, herunder en selektiv serotonin-genoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalin-genoptagshæmmer (SNRI), et tricyklisk antidepressivum (TCA), et triptan, en 5-HT₃-receptorantagonist, et lægemiddel der påvirker det serotonerge-neurotransmittersystem (f.eks. mirtazapin, trazodon, tramadol) eller en MAO-hæmmer, kan øge risikoen for serotonin syndrom, en potentiel livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

4.6 **Graviditet og amning**

Graviditet:

Analgetika af morphin-typen kan forårsage neonatal åndedrætsdepression. Disse præparater bør derfor kun gives på tvingende indikation 2-3 timer før forventet fødsel og kun hvis de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for spædbarnet. Ved langvarig behandling under graviditet bør risikoen for neonatal seponeringssymptomer tages i betragtning.

Amning:

Ketobemidon bør ikke anvendes i ammeperioden. Erfaring savnes. Der findes ingen information om hvordan dette påvirker barnet.

Forsøg med et begrænset antal patienter, der fik 5-10 mg ketobemidon administreret subkutan som præmedicinering ved kejsersnit eller postpartum udskrabning, har vist, at ketobemidon udskilles i modermælken. Koncentrationen af ketobemidon i modermælken 4-9 timer efter administration var 3-9 gange højere (6,3 – 36 ng/ml) end i maternelt plasma. Oral biotilgængelighed af ketobemidon er ca. 35 % hos voksne. Selvom oral biotilgængelighed af ketobemidon ikke er undersøgt hos nyfødte, er det kun meget små mængder af ketobemidon, der muligvis vil kunne blive overført til nyfødte via modermælken efter subkutan administration i doser op til 10 mg.

4.7 **Virksomheder på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Ketogan påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

4.8 **Bivirkninger**

Den hyppigste bivirkning er mundtørhed, som opleves af de fleste patienter.

Immunsystemet Sjælden – meget sjælden (<1/1000)	Overfølsomhedsreaktioner.
Psykiske forstyrrelser Almindelig (≥1/100 til <1/10) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Eufori. Konfusion, afhængighed, seponeringssymptomer.
Nervesystemet Almindelig (≥1/100 til <1/10) Frekvens ukendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Sedation, svimmelhed. Hovedpine.
Øjne Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)	Sløret syn.
Hjerte Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Bradykardi.
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Respirationsdepression.
Mave-tarmkanalen Almindelig – meget almindelig (>1/100) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Mundtørhed. Kvalme, opkastning, obstipation,
Hud og subkutant væv Sjælden – meget sjælden (<1/1000)	Angioødem, urticaria, udslæt,.
Nyrer og urinveje Almindelig – meget almindelig (>1/100)	Urinretention.
Undersøgelser Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Blodtryksfald.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Opioiders karakteristiske symptomer med respirationsinsufficiens som den største risiko.

Behandling:

Overdosering behandles efter standarder for opioidforgiftning.

Antidot: Naloxon.

4.10 Udlevering

A § 4 (kopieringspligtig).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 02 AG 02 - Opioider i kombination med antispasmodica

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ketogan indeholder et analgetikum og et spasmolytikum. Den spasmolytiske komponent kan forstærke og forlænge den analgetiske effekt. Effekten indtræder inden for 10-30 minutter og varer 3-5 timer.

Udover at ketobemidon er en potent μ -opioid-receptor agonist, er den ligeledes en svag non-kompetitiv glutamat-receptor antagonist af undertypen NMDA.

Terapeutisk lægemiddelkoncentration

Efter intravenøs indgivelse af ketobemidon 10 mg, er der hos nogle patienter, set en maksimal plasmakoncentration på over 500 ng/ml. Ved patientkontrolleret analgesi med ketobemidon (gennemsnitlig 2,3 mg/time) var middelplasmakoncentrationen 28 ng/ml, og den laveste effektive plasmakoncentration var 25 ng/ml.

Ved oral enkeltdosis af ketobemidon 10 mg, ligger maksimal plasmakoncentration i intervallet 10-20 ng/ml, og ses efter 1-3 timer. Betydelige variationer patienter imellem kan dog forekomme i begge parametre.

Maksimal koncentration på ca. 18 ng/ml ses inden for gennemsnitlig 4 timer efter en oral dosis af ketobemidon depottabletter.

Ved rektal administration af ketobemidon 10 mg, er der rapporteret en maksimal plasmakoncentration på 10-15 ng/ml med højeste peakværdi observeret efter 2-4 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Biotilgængelighed

Tabletter: 34% (17-62%)

Depottabletter: 77%

Suppositorier: 44 % (34-59%)

Fordeling

Det intravenøse fordelingsvolumen af ketobemidon er 4-6 l/kg, når det gives under operationen (efter påbegyndt anæstesi) og 2-4 l/kg, når det gives postoperativt.

Efter oral administration postoperativt ses et fordelingsvolumen på ca. 5,6 l/kg. Per rektum ses et fordelingsvolumen på 7,9 l/kg.

Biotransformation

Ketobemidon metaboliseres i leveren via N-demetylering, ring-hydroxylering, O-metylering og O-konjugering. Den dominerende fase I reaktion er N-demetylering. Hovedmetabolitter: Norketobemidon (ukendt aktivitet), 4'-hydroxyketobemidon (ukendt aktivitet).

Elimination

Ca. 70-80% af en oral eller intravenøs ketobemidondosis udskilles i urinen uomdannet eller som metabolitter; konjugerede metabolitter udgør op til 60% af en dosis. Mængden af uomdannet stof udskilt i urinen er 17% for den intravenøse dosis og 5% for den orale dosis. For både orale og intravenøse doser genfindes 10-37% som norketobemidon.

Udskillelse via urin er hurtig med størst forekommende mængde i urinen inden for 6 timer efter en oral eller intravenøs dosis.

Mindre end 2% af en intravenøs dosis af ketobemidon er genfundet i fæces (sandsynligvis som konjugater), hvilket indikerer nogen udskillelse via galden.

Total clearance

Ketobemidons plasmaclearance er 0,5-0,7 l/kg/time efter intravenøse dosis og 1,6 l/kg/time efter oral administration.

Halveringstid

Ketobemidons halveringstid efter intravenøs administration hos postoperative patienter er i intervallet 2-2,3 timer.

Ved intravenøs administration under en operation (efter påbegyndt anæstesi), er der set en længere halveringstid (ca. 3,8 time), formentlig relateret til lokale hæmodynamiske ændringer. Hvis indgivet postoperativt falder halveringstiden til omkring 2 timer.

En halveringstid på 2,5 timer er rapporteret efter oral dosis.

Efter rektal administration er ketobemidons halveringstid ca. 3.3 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ketobemidon har været anvendt i smertebehandlingen siden begyndelsen af 1950'erne.

Intravenøs administreret ketobemidon medførte ikke et øget arterielt blodtryk hos kaniner. Akut toksicitet i mus var lavere end for metadon, når ketobemidon hydrochlorid (LD₅₀ 67 mg/kg) blev indgivet subkutant. Den maksimale tolererede subkutane dosis ketobemidon hydrochlorid hos rotter var 4 mg/kg/dag ved gentagen administration. Symptomerne hos mus efter administration af toksiske doser ketobemidon hydrochlorid svarede til dem, der observeres for morphin.

- 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
- 6.1 Hjælpemidler**
Lactosemonohydrat; povidon; kartoffelstivelse; gelatine; talcum; magnesiumstearat.
- 6.2 Uforlideligheder**
Ikke relevant.
- 6.3 Opbevaringstid**
2 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Ingen.
- 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**
Blister.
- 6.6 Regler for destruktions- og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
10123
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
15. juni 1955
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
2. oktober 2017