KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
KETAVEL 50 mg/2 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her ampulün 1 ml'sinde:
Etkin madde:
25 mg deksketoprofen'e eşdeğer 36,9 mg deksketoprofen trometamol içerir.

2 ml'sinde (toplam hacim) 50 mg deksketoprofen'e eşdeğer 73,8 mg deksketoprofen trometamol içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir 2 ml'lik ampulde
Etanol (%96).....200 mg
Sodyum klorür.....8 mg
Sodyum hidroksit.....y.m. (pH ayarı için)
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Enjeksiyonluk çözelti
Hemen hemen renksiz ve berrak solüsyon
pH (7,7-9)
Osmolarite (270-410 mOsmol/kg)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik Endikasyonlar
Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları (örn. bel ağrısı), post-operatif ağrı, dismenore ve renal kolik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler
Tavsiye edilen doz her 8-12 saatte bir 50 mg'dır. Günlük maksimum doz olan 150 mg'ı aşmamak şartıyla, 6 saat arayla uygulanabilir.

KETAVEL, kısa süreli kullanım içindir ve tedavi akut semptomatik dönem ile sınırlandırılmalıdır (maksimum 2 gün). Hastalar mümkün olan sürede oral analjezik tedaviye geçmelidirler.

Semptomları kontrol etmek amacıyla gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Orta ve ağır şiddetteki postoperatif ağrıların olduğu durumda, KETAVEL, eğer endike ise, opioid analjezikler ile bir arada, yetişkinlerde tavsiye edilen dozlarda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:
KETAVEL intramüsküler ya da intravenöz yollarla uygulanabilir.

IM uygulama:
1 adet KETAVEL içeriği (2 ml) kas içine derin ve yavaş bir enjeksiyon ile verilmelidir.

IV uygulama:
IV infüzyon: Bölüm 6.6'da tarif edilen şekilde hazırlanan seyreltik çözelti, 10 ile 30 dakika arası bir sürede yavaş bir şekilde damar içine infüzyon ile verilmelidir. Solüsyon daima güneş ışığından korunmalıdır.

IV bolus: Gerekli ise, bir KETAVEL içeriği (2 ml) 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş IV bolus ile verilebilir.

İlacın kullanımı ile ilgili talimatlar:
KETAVEL IM veya IV bolus ile verildiğinde, solüsyon, renkli ampulden çekildikten hemen sonra enjekte edilmelidir (bkz. Bölüm 6.2 ve 6.6).

IV infüzyon ile verildiğinde, solüsyon aseptik olarak seyreltilmeli ve güneş ışığından korunmalıdır (bkz. Bölüm 6.3 ve 6.6). Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyreltme talimatı için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 60-89 ml/dak) toplam günlük doz 50 mg'a indirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). KETAVEL orta ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≤59 ml/dak) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede (Child-Pugh skoru 5-9 arası) karaciğer bozukluğu olan hastalarda toplam günlük doz 50 mg'a indirilmelidir ve ilacın kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). KETAVEL, ağır karaciğer bozukluğu olan (Child-Pugh skoru 10-15 arası) hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
KETAVEL'in çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmadığından çocuk ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda genellikle doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının fizyolojik olarak gerilemesinden dolayı, böbrek fonksiyonlarının hafifçe bozulması durumunda daha düşük bir doz (toplam günlük doz 50 mg) tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar
KETAVEL aşağıdaki durumlarda uygulanmamalıdır:
- Deksketoprofene, diğer NSAİİ'lere veya bölüm 6.1'de listelenen, üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı duyarlılığı olan hastalar,
- Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon (bronkospazm, akut rinit, veya nazal polip, ürtiker veya anjiyonörotik ödem) görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
- Ketoprofen veya fibratlar ile tedavi sırasındaki bilinen fotoallerjik veya fototoksik reaksiyonlar,
- Aktif veya şüpheli peptik ülseri/gastrointestinal kanaması olan veya gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Kronik dispepsi öyküsü bulunan hastalar,
- Geçmişte uygulanan NSAİİ tedavisiyle ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalar,
- Diğer aktif kanama veya kanama bozukluğu olan hastalar,
- Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar,
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi ≤59 ml/dak),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh skoru 10-15),
- Hemorajik diyatez veya diğer pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar,
- Şiddetli dehidrasyonu olan hastalarda (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alımı sebebiyle),
- Gebeliğin 3. trimestrinde ve laktasyon döneminde (bkz. Bölüm 4.6),
- KETAVEL, koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

KETAVEL'in etanol içermesinden dolayı nöraksial (intratekal veya epidural) yolla alımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk:
- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir (bkz. Uyarılar).
- KETAVEL, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı

tedavisinde kontrendikedir (bkz. Uyarılar).

Gastrointestinal (Gİ) risk:

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar (bkz. Uyarılar).

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım güvenilirliği tespit edilmemiştir.
Alerji hikayesi olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

KETAVEL'in siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri içeren NSAİİ'lerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede en düşük etkili doz kullanılarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve aşağıda açıklanan gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler).

Gastrointestinal (Gİ) etkiler-ülserasyon, kanama veya perforasyon riski
Önceden uyarıcı belirtiler veya geçmişte ciddi gastrointestinal olay öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın tedavi süresince herhangi bir zamanda NSAİİ'ler ile ilişkili olarak ölümcül olabilen gastrointestinal kanama, ülser ve perforasyon olguları bildirilmiştir. KETAVEL alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Özellikle de kanama veya perforasyonun eşlik ettiği ülser öyküsü olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlı bireylerde NSAİİ dozu arttırıldıkça gastrointestinal kanama, ülser veya perforasyon riski artmaktadır.

NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riski 10 kat fazladır. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttırabilecek diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı

ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

Yaşlılar: Yaşlılarda özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere NSAİİ kaynaklı advers reaksiyon sıklığı artmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar tedaviye uygun olan en düşük dozda başlamalıdır.

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen trometamol ile tedaviye başlamadan önce tamamen iyileşmiş olduklarından emin olmak için özofajit, gastrit ve/veya peptik ülser öyküsü araştırılmalıdır. Gastrointestinal semptomları veya gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalar sindirim bozuklukları, özellikle gastrointestinal kanama açısından izlenmelidir.

Bu hastalarda ve eş zamanlı düşük doz asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riski arttırma olasılığı bulunan diğer ilaçları kullanması gereken hastalarda koruyucu ajanlarla yapılan kombinasyon tedavisi (örneğin, misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) düşünülmelidir (bkz. Aşağıdaki kısım ve Bölüm 4.5).

Özellikle yaşlılar olmak üzere gastrointestinal toksisite öyküsü bulunan hastalar özellikle tedavinin başlangıç evrelerindeki olağan dışı abdominal semptomları (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin benzeri antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit benzeri anti-platelet ajanlar gibi ülser veya kanama riskini arttırabilecek ilaçları eş zamanlı alan hastalarda dikkatli olunması önerilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Tüm non selektif NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu baskılayabilirler ve prostaglandin sentezi inhibisyonu ile kanama süresini uzatabilirler. Postoperatif dönemde düşük moleküler ağırlıklı heparinin profilaktik dozları ile birlikte deksketoprofen trometamol kullanımı, kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir ve koagülasyon parametreleri üzerinde herhangi bir etkisine rastlanmamıştır. Yine de, varfarin, diğer kumarinler ya da heparinler gibi hemostazı etkileyen tedaviler alan hastalar, deksketoprofen trometamol kullanmışlarsa dikkatle izlenmelidirler (bkz. Bölüm 4.5).

NSAİİ tedavisiyle ilişkili sıvı tutulumu ve ödem bildirildiğinden hipertansiyon ve/veya hafif – orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü bulunan hastalarda uygun takibin ve önerilerin yapılması gereklidir.

Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavide) kullanımının arteriyel trombotik olaylarda (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) hafif bir risk artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Deksketoprofen Trometamol açısından bu riski hariç tutacak yeterli veri bulunmamaktadır.

Renal etkiler

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akımında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompansasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır.

NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi deksketoprofen trometamol plazma üre azotunu ve kreatinini arttırabilir. Diğer prostaglandin sentez inhibitörlerinde olduğu gibi, glomerüler nefrit, interstisyel nefrit, renal papillar nekroz, nefrotik sendrom ve akut renal rahatsızlığa neden olabilen renal sistem yan etkileri ile ilişkilendirilebilir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:
KETAVEL, orta – şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (keratin klirensi ≤ 59 ml/dk) kontrendikedir.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:
Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen bir selektif COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

KETAVEL, koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı gelişmiş, periferal arteriyel hastalık ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirme yapıldıktan sonra deksketoprofen trometamol ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içmek) taşıyan hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce benzer bir değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon ve/veya kalp yetmezliği hikayesi olan insanlarda olduğu gibi hepatik ve/veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda, NSAİİ kullanımı renal fonksiyon kötüleşmesi, sıvı tutulumu ve ödemle sonuçlanabilir. Diüretik tedavi alan veya nefrotoksisite riskinde artış olacağından hipovolemi gelişen hastalarda da dikkatli olunmalıdır. Kalp yetmezliği tetikleme riskindeki artıştan dolayı özellikle daha önceden kalp yetmezliği hikayesi olan hastalar olmak üzere kardiyak rahatsızlık hikayesi olan hastalarda özellikle dikkatle uygulanmalıdır.

Hipertansiyon:
Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, deksketoprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da kıvrım diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. Deksketoprofen de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Deksketoprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
Deksketoprofen dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle deksketoprofen sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Deri reaksiyonları
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfolyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve kaşıntı, mukozal lezyonlar veya diğer aşırı duyarlılık belirtileri ilk görüldüğü anda KETAVEL derhal kesilmelidir.

İstisna olarak, suçiçeği, ciddi kutanöz ve enfeksiyöz yumuşak doku komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugüne kadar, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüye gitmesine olan katkısı göz ardı edilmemiştir. Dolayısıyla suçiçeği durumunda KETAVEL kullanılmaması önerilmektedir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi deksketoprofen ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. KETAVEL, aspirin triadı (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransına (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli ve polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. (bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Hamilelik:
Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi deksketoprofen de kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir. KETAVEL, gebeliğin 3. trimesterinde ve laktasyonda kontrendikedir.

KETAVEL, hematopoetik bozukluklar, sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler gibi, deksketoprofen infeksiyöz hastalıkların semptomlarını maskeleyebilir. NSAİİ'lerin kullanımı ile geçici yumuşak doku enfeksiyonları agregasyonu izole vakalarda bildirilmiştir. Bu yüzden tedavi sırasında bakteriyel enfeksiyon belirtilerinin ortaya çıkması veya ağırlaşması durumunda, hastanın vakit kaybetmeden bir doktora başvurması tavsiye edilir.

Her bir KETAVEL 5 ml bira veya 2,08 ml şaraba eşdeğer 200 mg etanol içermektedir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Önlemler
Genel:
Deksketoprofenin kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

KETAVEL'in ateş ve enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler:
Tüm diğer NSAİİ'ler gibi, bazı karaciğer parametrelerinde geçici küçük artışlara ve SGOT ve SGPT'de anlamlı artışlara neden olabilir. Bu gibi parametrelerde ilişkili artışlar olduğunda tedavi sona erdirilmelidir.

Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer bozukluğu semptomuna işaret eden rahatsızlığı olan veya anormal karaciğer test sonucu olan hastalarda, deksketoprofen ile tedavi sırasında daha ciddi hepatik reaksiyon olaylarının gelişmiş olabileceği açısından değerlendirilmelidir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin; eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse KETAVEL ile tedavi durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

Hematolojik etkiler:
Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Deksketoprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse hemoglobin, hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar KETAVEL kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir

Önceden var olan astım:
Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümle sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dâhil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara KETAVEL verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri:
Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (örneğin; eozinofili, döküntü vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse KETAVEL tedavisi durdurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aşağıdaki etkileşmeler genelde tüm non-steroidal antiinflamatuar (NSAİİ) ilaçlar için geçerlidir:

Önerilmeyen kombinasyonlar:
- Yüksek doz silikatlar da (≥ 3 g/gün) dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler: Sinerjitik etkiyle gastrointestinal ülser ve kanama riskini arttırabileceklerinden, birkaç NSAİİ'nin eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Antikoagülanlar: Deksketoprofenin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, platelet fonksiyonunu inhibe etmesi ve gastroduodenal mukoza hasarına yol açması nedeniyle NSAİİ'ler varfarin benzeri anti-koagülanların etkilerini arttırabilirler (bkz. Bölüm 4.4). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.
- Heparinler: Hemoraji riski artar (trombosit fonksiyonu inhibisyonu ve gastroduodenal mukoza hasarına bağlı olarak). Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuar değerleri takip edilmelidir.
- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülser veya kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).
- Lityum (birçok NSAİİ'lerle tanımlanmıştır): NSAİİ'ler kan lityum düzeylerini (lityumun böbreklerle atılımını azaltarak) arttırırlar ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler. Dolayısıyla, bu parametre, deksketoprofen ile tedavinin başlangıcı, doz ayarlanması ve kesilmesi sırasında izlemeyi gerektirir.
- Metotreksatın 15 mg/hafta veya daha yüksek dozlarda kullanılması: Antiinflamatuvar ajanlarla kullanımı, metotreksatın renal klirensinin azalmasına bağlı olarak hematolojik toksisitesinde artışa neden olur.
- Hidantoinler ve sülfonamidler: Bu bileşiklerin toksik etkileri artabilir.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:
- Diüretikler, ADE inhibitörleri, antibakteriyel aminoglikozitler ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri: Deksketoprofen, diüretiklerin ve diğer antihipertansif ürünlerin etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonu kompromize olan bazı hastalarda (örn. dehidrate hastalar ya da böbrek fonksiyonu bozuk kompromize yaşlı hastalar), siklo-oksijenazı inhibe eden ajanlar ve ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin II reseptör antagonistlerin veya antibakteriyel aminoglikozitlerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonunun genellikle geri dönüşlü olacak şekilde daha da bozulmasına neden olabilir. Deksketoprofen ile bir diüretiğin birlikte reçetelendirildiği durumlarda hastaların yeterli düzeyde hidrate

olduklarından emin olunmalı ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

- Metotraksatın 15 mg/hafta'dan daha düşük dozlarda kullanılması: Genelde antiinflamatuvar bileşiklerle renal klirensinin azaltılmasına bağlı olarak metotreksatın hematolojik toksisitesi artar. Kombinasyonun ilk haftalarında kan sayımı haftalık olarak izlenmelidir. Hafif renal fonksiyon bozukluğu olan durumlarla, yaşlılarda da izleme arttırılmalıdır.
- Pentoksifilin: Kanama riskinde artış olabilir. Klinik izleme arttırılmalı ve kanama zamanı daha sık kontrol edilmelidir.
- Zidovudin: NSAİİ alımına başlandıktan bir hafta sonra oluşan şiddetli anemi ile retikülositler üzerindeki etkiyle kırmızı hücre toksisitesinde artma riski vardır. NSAİİ'ler ile tedaviye başladıktan bir iki hafta sonra tam kan ve retikülosit sayısı kontrol edilmelidir.
- Sülfonilüreler: NSAİİ'ler, plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırarak sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerini artırabilirler.

Göz önünde bulundurulması gereken kombinasyonlar:

- Beta-blokerler: Bir NSAİİ ile tedavi, prostaglandin sentezinde azalma ile antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Siklosporin ve takrolimus: NSAİİ'lerin renal prostaglandin aracılıklı etkileriyle nefrotoksisite artabilir. Kombinasyon tedavisi sırasında renal fonksiyonlar ölçülmelidir.
- Trombolitikler: Kanama riskinde artma.
- Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).
- Probenesid: Deksketoprofenin plazma konsantrasyonları artabilir; bu etkileşme renal tübüler sekresyon bölgesindeki inhibitör bir mekanizmaya ve glukuronokonjugasyona bağlı olabilir ve deksketoprofen dozunun ayarlanmasını gerektirir.
- Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler plazma glikozid konsantrasyonunu arttırabilirler.
- Mifepriston: Prostaglandin sentez inhibitörlerinin, mifepristonun etkinliğini değiştirmesi teorik bir risk taşıdığından, NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.
- Kinolon antibiyotikleri: Hayvan deneklerinden elde edilen veriler, NSAİİ'ler ile birlikte yüksek dozda kinolon alımının, konvülsiyonların gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

KETAVEL'in çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: 1. ve 2. trimesterde C; 3. Trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi
KETAVEL'in hamilelliğin üçüncü trimestrinde kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Prostaglandin sentezi inhibisyonu, hamileliği ve/veya embriyo-fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler hamileliğin erken döneminde prostaglandin sentezi inhibitörlerinin kullanılmasından sonra düşük ve kardiyak malformasyon riskinde artışla ilgili bir kaygıyı ortaya çıkarmışlardır. Mutlak kardiyovasküler malformasyon riski %1'in altında iken, yaklaşık %1,5 düzeyine yükselmiştir. Doz arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça riskin arttığı düşünülmektedir.

Kesin gerekli olmadıkça, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, deksketoprofen trometamol verilmemelidir. Deksketoprofen trometamol gebelik planlayan, gebeliğin birinci veya ikinci trimesterindeki hastalar tarafından kullanılacaksa, tedavi dozu mümkün olduğunca düşük olmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüsü aşağıdaki risklerle karşı karşıya getirirler:
- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Oligohidramniyozun eşlik ettiği böbrek yetmezliğine ilerleyebilen böbrek fonksiyon bozukluğu;

Gebeliğin sonunda ise anne ve yenidoğan aşağıdaki risklerle karşı karşıya kalabilir:
- Oldukça düşük dozlarda dahi görülebilen anti-agregasyon etki nedeniyle kanama zamanının olası uzaması;
- Geç veya uzamış doğum eylemine neden olabilecek şekilde uterus kasılmalarının inhibisyonu

Laktasyon dönemi
KETAVEL emzirme döneminde kontrendikedir.

Deksketoprofenin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Diğer NSAİİ'ler gibi, deksketoprofen trometamol kullanımı kadın fertilitesinde bozukluğa sebep olabilir ve hamile kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez. Hamile kalmakta güçlük çeken ya da infertilite açısından araştırılmakta olan kadınlarda, deksketoprofen trometamol kullanımının bırakılması düşünülmelidir. Açıkça gerekli olmadığı takdirde, deksketoprofen hamileliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve uyuşukluk oluşabileceğinden, KETAVEL araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif ya da orta derecede etkisi olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parenteral deksketoprofen ile yapılan klinik çalışmalarda deksketoprofen trometamol ile ilişkili olma olasılığı bulunduğu rapor edilen ayrıca deksketoprofen trometamolün ruhsatının alınmasından sonra bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda tablo şeklinde gösterilmekte olup reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre düzenlenip görülme sıklığına göre sıralanmışlardır.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

SİSTEM ORGAN SINIFI	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**
Kan ve lenf sistemi		Anemi		Nötropeni, Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Larinjial ödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperglisemi, hipogilisemi, hipertrigliseridemi, anoreksi	
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama	Parestezi, senkop	
Göz hastalıkları		Bulanık görme		
Kulak ve iç kulak			Kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar			Ekstrasistol, taşikardi	
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon, yüzde kızarıklık	Hipertansiyon, yüzeysel tromboflebit	

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Bradipne	Bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma,	Karın ağrısı, dispepsi, diyare, kabızlık, kan kusma, ağız kuruluğu	Peptik ülserasyon, peptik ülser kanaması veya perforasyonu (bkz. Bölüm 4.4)	Pankreas iltihabı
Hepatobiliyer hastalıklar			Hepatit, sarılık	Hepatik hasar
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Dermatit, prurit, deri döküntüsü, terleme artışı	Ürtiker, akne	Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), anjiyo ödem, yüzde ödem, fotosensitivite reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik			Kas sertleşmesi, eklem sertleşmesi, kas krampları, bel ağrısı	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Akut renal yetmezlik, poliüri, böbrek ağrısı, ketonüri, proteinüri	Nefrit veya nefrotik sendrom
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Adet dönemi bozuklukları, prostat bozuklukları	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yeri ağrısı, inflamasyon içeren enjeksiyon yeri reaksiyonları, morarma veya kanama	Isı artışı, kas yorgunluğu, ağrı, soğuk hissi	Sertlik, periferal ödem	
Araştırmalar			Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler	

Gastrointestinal: En sık gözlemlenen advers olaylar gastrointestinal özelliktedirler. Özellikle yaşlılarda olmak üzere bazen ölümcül seyredebilen peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama meydana gelebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). İlacın kullanımından sonra bulantı, kusma, diyare, flatulans, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığında kötüleşme (bkz. Bölüm 4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri) bildirilmiştir. Daha nadiren gastrit gözlenmiştir.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir: Belirgin olarak sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda oluşabilen aseptik menenjit; ve hematolojik reaksiyonlar (purpura, aplastik ve hemolitik anemi ve nadiren agranülositoz ve medullar hipoplazi).

Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (oldukça nadir) dahil büllöz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavide) kullanılmasına arteriyel trombotik olaylarda (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) hafif risk artışının eşlik edebildiğini ileri sürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı
Aşırı dozu takiben ortaya çıkan semptomlar bilinmemektedir. Benzer tıbbi ürünler, gastrointestinal (kusma, anoreksi, abdominal ağrı) ve nörolojik (uyuşukluk, vertigo, dezoryantasyon, başağrısı) rahatsızlıklara neden olmuştur.

Kazara veya fazla alımı veya uygulanması durumunda hastanın klinik durumuna göre acilen, semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Deksketoprofen trometamol diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmasötik grubu: Propiyonik asit türevi, antiinflamatuvar ve antiromatik ürünler, non-steroidler
ATC kodu: M01AE17

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Etki mekanizması
Deksketoprofen trometamolün etki mekanizması, siklooksijenaz yolu inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir.

Özellikle, araşidonik asidin PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ ve PGD_2 prostaglandinleri ve ayrıca PGI_2 prostasiklin ve tromboksanları (TxA2 ve TxB2) üreten siklik endoperoksitler PGG_2 ve PGH_2'ye dönüşümü inhibe olur. Ayrıca, prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kinin gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ek indirekt bir etkiye de neden olur.

Farmakodinamik etkiler
Deksketoprofenin hayvan ve insanlar üzerindeki deneylerde COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir.

Orta ile şiddetli ağrıların giderilmesinde IM ve IV olarak kullanılan deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliği, kas-iskelet sistemi ağrılarında (akut bel ağrısı modeli) ve renal kolikte olduğu kadar cerrahi ağrı modellerinde (ortopedik ve jinekolojik cerrahi/mide cerrahisi) de incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda analjezik etki hızlı başlamış ve ilk 45 dakika içinde en yüksek seviyesine erişmiştir. 50 mg deksketoprofen alımından sonraki analjezik etki süresi genellikle 8 saattir.

Postoperatif ağrı ile ilgili klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün opioidler ile birlikte kullanıldığında opioid ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Hastaların kontrolündeki bir analjezik cihaz vasıtasıyla morfin aldığı postoperatif ağrı giderme konusundaki bir çalışmada, deksketoprofen ile tedavi görmekte olan hastalar, plasebo grubunda bulunan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha az morfine (%30-45 arası daha az) ihtiyaç duymuşlardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Deksketoprofen trometamolün IM yolla verilmesinden sonra, doruk konsantrasyonuna 20 dakikada erişilmektedir (10 ile 45 dakika arasındadır). 25 ile 50 mg arasındaki tek doz için, eğrinin altında kalan alanın (EAA), hem IM hem de IV kullanımlardan sonra doza orantılı olduğu kanıtlanmıştır.

Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarda, son IM veya IV enjeksiyon sonrasındaki C_{maks} ve EAA değerlerinin tek bir dozun alınmasından sonra elde edilenlerden farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu durum vücutta ilaç birikiminin olmadığını göstermektedir.

Dağılım:
Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 L/kg'dan düşüktür. Dağılım yarı ömrü yaklaşık olarak 0,35 saattir.

Biyotransformasyon:
Deksketoprofen trometamolün uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiyomerinin elde edilmesi, insanlarda S-(+) enantiyomerinin, R-(-) enantiomerine dönüşmediğini göstermektedir.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişmektedir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu, glukuronid konjügasyonunu izleyen renal atılımdır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Deksketoprofen trometamol, intramusküler veya intravenöz uygulamayı takiben sistemik maruziyet sırasında doza bağlı bir artış ile doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar:
Tek ve tekrarlanan oral dozlarda sağlıklı yaşlı bireylerde (65 yaş ve üzeri) ilacın vücutta kalış süresi genç gönüllülere göre anlamlı olarak daha fazladır (%55'e kadar). Bununla beraber, doruk konsantrasyonları ve doruk konsantrasyonlara ulaşmak için geçen zamanda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Tek ve tekrarlanan dozlardan sonra ortalama eliminasyon yarı ömrü uzamakta (% 48'e kadar) ve total klirens ise azalmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, üreme toksisitesi ve immunofarmakolojinin klasik çalışmalarına dayanarak insanlar için Kısa Ürün Bilgileri'nin diğer bölümlerinde daha önce belirtilenler dışında özel bir tehlike göstermemiştir. Fareler ve maymunlar üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmaları, 3 mg/kg/gün'lük bir Gözlenmemiş Advers Etki Düzeyi (NOAEL) vermiştir. Yüksek dozlarda gözlenen başlıca istenmeyen etki doza bağımlı olarak oluşan gastrointestinal erozyonlar ve ülserlerdir.

Tüm NSAİİ'lerin farmakolojik sınıfı için kabul edildiği üzere, hayvan modellerde deksketoprofen trometamol hem indirekt olarak gebelerde gastrointestinal toksisitesi ile hem de fetüsün gelişmesi üzerinde direkt olarak etki yaparak, embriyo-fötal hayatta kalımda farklılıklara neden olabilir.

Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulamasının, pre- ve post-implantasyon kaybında artış ve embriyo-fetal ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ek olarak, organogenez döneminde prostaglandin sentezi inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar dahil çeşitli malformasyonların görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Bununla birlikte, deksketoprofen trometamol ile gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında reprodüktif toksisite görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol (%96)
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Çökelmeye neden olacağından, KETAVEL, dopamin, prometazin, pentazosin, petidin veya hidroksizin solüsyonlarının küçük hacimleri ile (örneğin bir enjektörde) karıştırılmamalıdır.

Bölüm 6.6'da ifade edildiği şekilde elde edilen infüzyon için kullanılacak olan seyreltilmiş çözeltiler, prometazin veya pentazosin ile karıştırılmamalıdır.

Bu ürün Bölüm 6.6'da bahsedilenler dışında başka hiçbir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır
Ampulleri orijinal karton kutularında saklayınız.

KETAVEL 50 mg/2 ml IM/IV enjeksiyonluk çözelti; % 0,9'luk izotonik sodyum klorür, % 5 dekstroz ve ringer laktat çözeltileri gibi farklı seyreltici çözeltiler ile 30 mL- 100 mL arasında bir hacme seyreltildiğinde, 2ºC - 8ºC ve oda koşullarında ışıktan korunarak saklandığında 2 saat boyunca stabildir.

Ürün seyreltildikten sonra derhal kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml enjektabl çözelti içeren renkli Tip I cam ampuller (6 ampul).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

IV yolla uygulanacağı zaman, bir ampul (2 ml) içeriği normal salin, glukoz veya Ringer laktat solüsyonu ile 30 ile 100 ml arasında bir hacme seyreltilmelidir. Solüsyon aseptik olarak seyreltilmelidir ve güneş ışığından korunmalıdır (bkz. Bölüm 6.3). Seyreltilmiş çözelti berrak olmalıdır.

İnfüzyon için 100 ml normal salin veya glukoz çözeltisinde seyreltilmiş çözeltilerin, enjeksiyon için aşağıdaki ilaçlarla ile uyumlu oldukları gösterilmiştir: dopamin, heparin, hidroksizin, lidokain, morfin, petidin ve teofilin.

KETAVEL ile seyreltilmiş olan solüsyonlar, plastik ambalajlarda saklandığında veya Etil Vinil asetat (EVA), Selüloz Propiyonat (CP), Düşük Yoğunluktaki Polietilen (LDPE) veya Poli Vinil Klorür (PVC) maddelerinden yapılma cihazlar yolu ile verildiğinde, etkin madde ile saklama ortamı arasında bir etkileşim görülmemiştir.

KETAVEL tek kullanımlıktır ve kalan solüsyon atılmalıdır. İlacı uygulamadan önce çözeltinin berrak ve renksiz olduğundan emin olmak için çözelti gözle incelenmelidir, Partiküllü madde gözleniyorsa kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/521

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ