

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетонал 100 mg/2ml инжекционен разтвор
Ketonal 100 mg/2ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 100 mg кетопрофен.

Помощни вещества с известно действие:

Пропиленгликол- 800 mg/2 ml

Етанол- 200 mg/2 ml

Бензилов алкохол- 40 mg/2 ml

Натрий- 12 mg/2 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен до леко жълтеникав бистър разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кетопрофен е нестероидно противовъзпалително лекарство с противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект. Прилага се за облекчаване на болката при някои болкови синдроми и за лечение на възпалителни, дегенеративни и метаболитни ревматични заболявания.

Показанията за употреба на Кетонал са:

Болка:

- постоперативна болка
- болезнена менструация
- болка в резултат на костни туморни метастази
- посттравматична болка

Ревматични заболявания:

- ревматоиден артрит
- серологично негативен спондилоартрит (анкилозиращ спондилит, псориагичен артрит, реактивен артрит)
- подагра, псевдоподагра
- остеоартрит
- извънставен ревматизъм (тендинит, бурсит, капсулит на рамото).

4.2 Дозировка и начин на приложение

| | |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рез. № | 20011207 |
| Разрешение № | ВГ/МА/МР - 65-927-8, 04-07-2024 |
| Одобрение № |/..... |



Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратко време, необходимо за овладяване на симптомите, за да се сведе до минимум рискът от нежелани реакции (вж. точка 4.4.).

За парентерална употреба.

Препоръчителни дозировки:
Възрастни и деца над 15 години:

Интрамускулно приложение: препоръчителната интрамускулна дозировка е една ампула (100 mg) един или два пъти дневно.

Ако е необходимо лечението може да се съпроводи от перорална, ректална или трансдермална терапия.

Интравенозна инфузия: инфузията трябва да се прилага само в болнични условия за период от ½ -1 час до максимум 48 часа.

Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Интермитентна интравенозна инфузия: 100-200 mg кетопрофен, разредени в 100 ml 0,9 % натриев хлорид се прилагат за ½ -1 час; инфузията се повтаря през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Продължителна интравенозна инфузия: 100-200 mg кетопрофен, разредени в 500 ml инфузионен разтвор (0,9% натриев хлорид, Ringer лактат, глюкоза) се прилагат за период от 8 часа, инфузията може да се повтаря през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Кетопрофен може да се комбинира с централно действащи аналгетици; може да се комбинира с морфин в една и съща банка: 10-20 mg морфин и 100-200 mg кетопрофен се разреждат в 500 ml 0,9% натриев хлорид или Рингер лактат и се прилагат през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо да се овладеят симптомите (вж. точка 4.4).

Максималната дневна доза кетопрофен (за всички дозови форми) е 200 mg. Преди да се започне лечение с 200 mg кетопрофен дневно, трябва да се прецени отношението риск/полза. По-високи дози не са препоръчителни (виж точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст:

Пациентите в старческа възраст са под повишен риск от сериозни нежелани реакции. При необходимост се използва най-ниската доза и пациента се проследява за стомашно-чревна кървене за 4 седмици след започване на терапията.

Педиатрични пациенти:

Не се прилага и няма установена дозировка.

Предупреждение:

Не смесвайте трамадол и кетопрофен в една и съща банка, тъй като се образува преципитат. Банките за инфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като кетопрофен е чувствителен към светлина.

4.3 Противопоказания

Кетонал е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към кетопрофен или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

Кетонал е също противопоказан:



- при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност, проявяваща се с бронхоспазъм, астматични пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции, индуцирани от кетопрофен, ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства;
- при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- при пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кървене), както и при пациенти с анамнеза за кървене, улцерация или перфорация от страна на стомашно-чревния тракт;
- при пациенти с мозъчно-съдови или други активни кръвоизливи;
- при пациенти, които са склонни към кръвоизливи;
- при пациенти с нарушения в хемостазата и при пациенти на антикоагулантна терапия;
- хеморагична диатеза
- при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност;
- при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност;
- през последния тримесъг от бременността.

Кетопрофен е противопоказан в случаи на мозъчно-съдово кървене или друга форма на активно кървене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е повишено внимание при пациентите, лекувани едновременно с медикаменти, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антиагреганти на тромбоцитите като ацетилсалицилова киселина или никорандил (вижте точка 4.5).

Прилагането на Кетонал с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2, трябва да се избягва.

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо да се овладеят симптомите.

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация и перфорация:

Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация, които могат да бъдат и фатални, са съобщавани за всички НСПВС и могат да възникнат по всяко време на лечението, със или без предупреждаващи симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции в миналото.

Налице са епидемиологични данни, че има вероятност кетопрофен да е свързан с повишен риск от тежка стомашно-чревна токсичност, съотносим с някои други нестероидни противовъзпалителни средства, особено при високи дози (вижте точка 4.3).

Рискът от кървене от стомашно-чревния тракт се увеличава с повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вижте точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниски дози. При такива пациенти, както и при пациенти, при които е наложителен едновременният прием на ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарствени продукти, повишаващи гастро-интестиналния риск (вижте по-долу и точка 4.5), трябва да се обсъди комбинирана терапия с протективни агенти (напр. мизопропростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациентите с анамнеза за гастро-интестинална токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната област (особено кървене от стомашно-чревния тракт) и особено в началните етапи на лечението.



Пациенти в старческа възраст:

При пациентите в старческа възраст е налице повишена честота на нежеланите лекарствени реакции към НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вижте точка 4.2).

Ако възникне гастро-интестинално кървене или улцерация при пациенти, приемащи Кетонал, лечението трябва да се прекрати.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до повишен риск от артериални тромбози (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вижте точка 4.4). Няма достатъчно данни, които да изключват такъв риск при употреба на кетопрофен.

Сериозни **кожни реакции**, някои от тях фатални, вкл. ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вижте точка 4.8). Рискът от такива реакции за пациентите е най-висок в началото на терапията, като в голям брой от случаите те се появяват през първия месец от лечението. Приемът на Кетонал трябва да се прекрати при появата на първите симптоми на кожен обрив, лезии по лигавиците или други признаци на свръхчувствителност.

При пациенти с активна пептична язва или с минали данни за такава.

Относителният риск от стомашно-чревно кървене се повишава при пациенти с ниска телесна маса. Ако възникне кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация, лечението трябва да се преустанови незабавно.

НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), поради възможна екзацербация (вижте точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани задръжка на течности и оток по време на терапия с НСПВС.

Пациенти с астма, асоциирана с хроничен ринит, хроничен синусит и/или назални полипи са с по-висок риск от проява на алергия към ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Прилагането на този лекарствен продукт може да предизвика астматичен пристъп или бронхоспазъм, особено при пациенти алергични към ацетилсалицилова киселина или НСПВС (вижте точка 4.3).

При започване на лечението бъбречната функция трябва внимателно да бъде преценена при пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза или нефроза, при пациенти на диуретично лечение, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и особено ако пациентите са в старческа възраст. При тези пациенти прилагането на кетопрофен може да предизвика понижаване на бъбречния поток, причинено от простагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация.

Съобщава се за повишен риск от артериални тромботични събития при пациенти, лекувани за периперативна болка при операция за поставяне на байпас на коронарна артерия (CABG) с НСПВС, които не съдържат аспирин.

Маскиране на симптомите на основните инфекции

Кетонал може да маскира симптоми на инфекция, което може да доведе до забавено инициране на подходящо лечение и по този начин да влоши резултата от инфекцията. Това наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото и бактериални усложнения на варицела. Когато Кетонал се прилага при повишаване на температурата или облекчаване на болката във връзка с инфекцията, се препоръчва наблюдение на инфекцията.



условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават.

При пациенти с абнормни функционални чернодробни тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, стойностите на трансaminaзите трябва да контролират периодично, особено при продължително лечение.

Броят на кръвните клетки, чернодробната и бъбречната функция трябва да се контролират при продължително лечение.

Хиперкалиемия

При опасност от хиперкалиемия (при диабет или едновременно прием на калий-съхраняващи диуретици) (вижте точка 4.5) нивото на калий в кръвта трябва да се контролира редовно.

Прилагането на този лекарствен продукт трябва да се преустанови преди големи хирургични операции.

Употребата на НСПВС може да повлияе женския фертилитет и не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят. При жени, които срещат затруднения при забременяване или които провеждат изследвания за стерилитет, трябва да се обсъди преустановяване на приема на НСПВС.

При много силна болка кетопрофен може да се използва в комбинация с производни на морфин.

Това лекарство съдържа 800 mg пропиленгликол във всяка ампула от 2 ml.

Въпреки че за пропиленгликол не е доказано, че може да причини репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, той може да достигне плода и се открива в млякото/кърмата. Поради това, приложението на пропиленгликол при бременни или пациентки, които кърмят, трябва да се обмисля за всеки отделен случай.

Необходимо е медицинско наблюдение при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, поради съобщаване на различни нежелани събития като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция, които се свързват с пропиленгликол.

Този лекарствен продукт съдържа 10 об. % етанол (алкохол), т.е. до 200 mg на доза, еквивалентни на 4 ml бира, 1,7 ml вино на доза.. Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Причината за това е, че той може да повлияе на преценката и бързината на реакциите. Необходимо е специално внимание при данни за епилепсия или чернодробни проблеми. Възможни са взаимодействия между алкохола и други лекарства. При бременност, кърмене или алкохолна зависимост е необходимо повишено внимание.

Това лекарство съдържа 40 mg бензилов алкохол във всяка ампула. Може да причини алергични реакции.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане, бременни или кърмещи жени поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременното приложение на кетопрофен със следните лекарствени продукти:



- Други НСПВС (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2) и салицилати във високи дози: поради повишен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.
- Антикоагуланти
Повишен риск от кървене
 - хепарин
 - антагонисти на витамин К (като варфарин)
 - инхибитори на тромбоцитната агрегация (напр. тиклопидин, клопидогрел).
 - инхибитори на тромбин (като дабигатран)
 - директни инхибитори на фактор Ха (като апиксабан, ривароксабан, едоксабан)
 Ако едновременната употреба не може да се избегне, пациентът трябва да бъде проследяван с повишено внимание.
- Литий: поради риск от повишаване на плазмените нива на литий, които понякога могат да достигнат токсични стойности заради намалената му бъбречна екскреция. Когато е необходимо, плазмените нива на литий трябва да се контролират внимателно и да се коригират по време на и след терапия с НСПВС.
- Метотрексат в дози, по-високи от 15 mg седмично: поради повишен риск от хематологична токсичност на метотрексат, особено когато е прилаган във високи дози (> 15 mg седмично), дължащо се вероятно на изместване на свързания с плазмените белтъци метотрексат и на намаления му бъбречен клирънс. Необходимо е да изминат поне 12 часа между приема на кетопрофен и прилагането на метотрексат.

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен налага прилагането на предпазни мерки:

- Диуретици: пациентите, особено дехидратирани пациенти, приемащи диуретици, са с повишен риск от развитие на бъбречна недостатъчност, дължаща се на намаления бъбречен поток поради простагландиновата инхибиция. Такива пациенти трябва да бъдат рехидратирани преди започване на едновременен прием като бъбречната функция трябва да се проконтролира при започване на лечението (вижте точка 4.4).
- ACE инхибитори и антагонисти на ангиотензин II: при пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст) едновременната употреба на ACE инхибитор или антагонист на ангиотензин II със средства, които инхибират циклооксигеназата, могат да доведат до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително и до остра бъбречна недостатъчност.
- Метотрексат в дози, по-ниски от 15 mg седмично: през първите седмици на едновременното приложение трябва ежеседмично да се контролира пълната кръвна картина. Ако е налице промяна на бъбречната функция или ако пациентът е в напреднала възраст, контролът трябва да се осъществява по-често.
- Кортикостероиди: поради повишен риск от стомашно-чревни улцерации или кървене (вижте точка 4.4).
- Тенофовир: едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.
- Никорандил: Едновременния прием на никорандил и НСПВС може да увеличи риска от сериозни усложнения като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвотечение (вж. точка 4.4).
- Сърдечни гликозиди: не са показани фармакокинетични взаимодействия между кетопрофен и дигоксин. Въпреки това се препоръчва повишено внимание, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като НСПВС могат да намалят бъбречната функция и да понижат бъбречния клирънс на сърдечните гликозиди.

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен изисква повишено внимание:

- Антихипертензивни средства (бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, диуретици): поради съществуващия риск от намалена антихипертензивна активност (инхибиция на вазодилатиращите простагландини от НСПВС).



- Тромболитици: поради повишения риск от кървене.
- Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина: поради повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте точка 4.4).
- Рискове, свързани с хиперкалиемия: някои лекарствени продукти или хранителни добавки могат да предизвикат хиперкалиемия. Това са калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на конвертиращия ензим, блокери на ангиотензин II рецепторите, НСПВС, хепарини (ниско молекулни или нефракционирани), циклоспорин, такролимус и триметоприм. Появата на хиперкалиемия може да зависи от присъствието на кофактори. Рискът се повишава, когато гореспоменатите лекарства се приемат едновременно с Кетонал.
- Рискове, свързани с антиагрегантен ефект: няколко субстанции влизат във взаимодействие поради своя антиагрегантен ефект: тирофибан, ептифибарид, абциксимаб и илопрост. Употребата на няколко антиагреганта повишава риска от кървене.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

Циклоспорин, такролимус: риск от адитивен нефротоксичен ефект, особено при пациенти в старческа възраст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може обратимо да повлияе бременността и/или развитието на ембриона/плода. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от аборт и от сърдечна малформация и гастросхизис след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдова малформация се повишава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%.

Счита се, че рискът се повишава с повишаване на дозата и удължаване на продължителността на терапията. Доказано е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до пре- и постимплантационна загуба на ембриона и ембриофетален леталитет.

В допълнение е съобщено за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животните, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенезата.

От 20-тата седмица на бременността нататък употребата на кетопрофен може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. В допълнение, има съобщения за случаи на стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са се възстановили след спиране на лечението. Поради тази причина кетопрофен не трябва да се предписва през първия и втория триместър на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако кетопрофен се предписва на жена, опитваща се да забременее, или по време на първия и втория триместър на бременността ѝ, дозата трябва да бъде възможно най-ниската и продължителността на приема възможно най-кратка. След експозиция на кетопрофен в продължение на няколко дни от 20-тата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли пренатално проследяване за олигохидрамнион и стеснение на *ductus arteriosus*. Употребата на кетопрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стеснение на *ductus arteriosus*.

По време на третия триместър на бременността прилагането на всеки инхибитор на простагландиновия синтез може да изложи фетуса на следното:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване /затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж по-горе),



При майката и плода, прилагането на простагландинови инхибитори в края на бременността може да доведе до следното:

- вероятно удължено време на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което да има за резултат забавено или удължено раждане.

Следователно кетопрофен е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Няма налични данни за екскрецията на кетопрофен в майчиното мляко. Кетопрофен не се препоръчва за кърмещи майки.

Фертилитет

Ако лекарства, съдържащи кетопрофен, се приемат от жена, която се опитва да зачене, дозата трябва да се сведе до минимум, а продължителността на лечението да бъде възможно най-кратка.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и трябва да се използва с повишено внимание при бременни или кърмещи жени (вж. точка 4.4).

Пропиленгликол не показва неблагоприятен ефект върху репродуктивната способност или развитието при животни или хора, но може да се появи при плода и се открива в кърмата. Следователно, прилагането на пропиленгликол при бременни и кърмещи жени трябва да се определи индивидуално.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от сънливост, замаяност или конвулсии и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако почувстват подобни симптоми.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможни зрителни нарушения. Ако пациентите изпитват такива смущения, те не бива да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Класификацията на нежеланите реакции е по системо-органи класове и честота на възникване. Използвани са следните критерии за определяне на честотата на нежеланите реакции:

Много често ($\geq 1/10$);

Често ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Нечесто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции са съобщавани при употреба на кетопрофен при възрастни:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения

Редки: хеморагична анемия

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (вкл. шок)



Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: хипонатриемия, хиперкалиемия (вж. точки 4.4 и 4.5)

Психични нарушения

С неизвестна честота: объркване, промени в настроението, депресия, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност

Нечести: сънливост

С неизвестна честота: асептичен менингит, конвулсии, вертиго.

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение (вижте точка 4.4)

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

С неизвестна честота: хипертония, васкулит (вкл. левкоцитокластичен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит, бронхоспазъм (особено при пациенти със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС).

Редки: астма

Стомашно-чревни нарушения

Най-честите нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Могат да се наблюдават пептична язва, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.4). Гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, екзацербация на колит и на болестта на Крон (вижте точка 4.4) са съобщавани след прием. По-рядко е наблюдаван гастрит.

Чести: гадене, коремна болка, диария, констипация, повръщане и стоматит.

Нечести: гастрит.

Редки: пептична язва.

Много редки: колит, стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация

С неизвестна честота: стомашно-чревен дискомфорт, стомашна болка, редки случаи на колит, мелена, хематемезис, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, повишени трансаминази, повишени нива на билирубин поради чернодробно нарушение

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив

Нечести: пруритус, алоpecia, уртикария

Редки: фоточувствителност

Много редки: булозни ерупции, включително токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, остра генерализирана екзантематозна пустулоза

С неизвестна честота: влошаване на хронична уртикария, ангиоедем

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Възможна е ретенция на вода/соли с възможен едем, хиперкалиемия (вижте точка 4.4)



Възможна е органична бъбречна увреда, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност: съобщени са изолирани случаи на тубулна некроза и ренална папиларна некроза.

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, тубуло-интерстициален нефрит, нефротичен синдром.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Възможно е да възникнат реакции на мястото на инжектиране, включително зачервяване, затопляне и болка.

Нечести: едем

С неизвестна честота: болка и усещане за парене на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, включващи дерматит, известен като синдром на Николау.

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и продължителен прием) могат да бъдат свързани с повишен риск от артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или мозъчен удар) (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При възрастни пациенти основните признаци на предозиране са главоболие, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, диария и коремна болка. При тежка интоксикация са наблюдавани хипотония, потискане на дишането и кървене от стомашно-чревния тракт. Пациентът с предозиране трябва веднага да бъде прехвърлен в специализирано болнично отделение, където може да започне симптоматично лечение.

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични продукти, нестероидни;
Производни на пропионова киселина
АТС код: M01AE03

Механизъм на действие

Кетопрофен има инхибиторен ефект върху простагландиновия и левкотриеновия синтез чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (поне двата изоензима COX-1 и COX-2), който катализира простагландиновия синтез в метаболизма на арахидоновата киселина.

Кетопрофен стабилизира липозомните мембрани *in vitro* и *in vivo*, има инхибиторен ефект върху левкотриеновия синтез във високи концентрации *in vitro* и притежава антибрадикининова активност.

Механизмът на антипиретичното действие на кетопрофен не е известен, вероятно инхибира простагландиновия синтез в ЦНС (най-вероятно в хипоталамуса).

При някои жени кетопрофен потиска симптомите на първична дисменорея, вероятно чрез инхибиране на простагландиновия синтез и/или ефекта на простагландините.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Средните плазмени нива 5 минути след интравенозна инфузия и 4 минути след прекратяване на приложението са $26,4 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Бионаличността е 90%.

Разпределение

Кетопрофен е 99% свързан с плазмените протеини, главно с албумина. Неговият обем на разпределение в тъканите е 0,1-0,2 l/kg. Кетопрофен прониква в синовиалната течност. Три часа след приложението на 100 mg кетопрофен, плазмената му концентрация е приблизително $3 \mu\text{g/ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност $1,5 \mu\text{g/ml}$. След 9 часа плазмената му концентрация е $0,3 \mu\text{g/ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност $0,8 \mu\text{g/ml}$. Това означава, че кетопрофен пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Равновесните концентрации на кетопрофен се достигат 24 часа след приложението му. При хора в старческа възраст, равновесните концентрации се достигат след 8,7 часа и възлизат на $6,3 \mu\text{g/ml}$. 15 минути след еднократна интрамускулна доза от 100 mg кетопрофен, са регистрирани концентрации в серума и цереброспиналната течност. Максимални плазмени концентрации на кетопрофен се достигат след 2 часа ($1,3 \mu\text{g/ml}$).

Биотрансформация и елиминиране

Кетопрофен се метаболизира интензивно от чернодробните микрозомални ензими. Свързва се с глюкуроновата киселина и се елиминира от тялото в такъв вид. След перорално приложение, плазмения клирънс е $1,16 \text{ ml/min/kg}$. Поради бързия метаболизъм биологичния му полуживот е само 2 часа. До 80% от кетопрофен се екскретира с урината, главно (повече от 90%) под формата на кетопрофен глюкуронид, а приблизително 10% се екскретират с фецеса. При пациенти с бъбречна недостатъчност, кетопрофен се елиминира по-бавно и биологичния му полуживот се удължава с 1 час. При пациенти с чернодробна недостатъчност, кетопрофен може да кумулира в тъканите. Метаболизмът и елиминирането на кетопрофен са по-бавни при хора в старческа възраст. Този факт има клинично значение само при пациенти с намалена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност от еднократна доза

След перорално приложение, LD_{50} на кетопрофен при мишки е 360 mg/kg , при плъхове 160 mg/kg и при морски свинчета приблизително 1300 mg/kg . LD_{50} на кетопрофен е няколко пъти по-висока от тази на индометацин.

Хронична токсичност

На плъхове са давани перорални дози 2, 6 или 18 mg/kg кетопрофен, съответно за 4 седмици. От 6-я до 30-я ден умират само 10% от животните, третирани с 18 mg/kg . При някои плъхове са възникнали стомашни язви. При опити с кучета е докладвано само за стомашни улцерации, но всички животни са преживели опитите. В сравнение с indomethacin, 50% от животните са умрели при доза от $6 \text{ mg indomethacin}$ на килограм телесно тегло, а при доза от 18 mg/kg - съответно всички животни са умрели.

При изследването в продължение на 6 месеца са били давани перорално дози от 3, 6 или 9 mg кетопрофен на килограм телесна маса. След 8 седмици 53% от мъжките плъхове при доза от 6 mg/kg са умрели и съответно 67% от мъжките и 20% от женските плъхове, третирани с доза от 9 mg/kg . При животните, получавали препарата в доза 9 mg/kg , плазмената протеинова концентрация е намаляла и е отбелязано повишение на теглото на слезката и черния дроб. За групата на преживелите животни не са съобщавани значими патологични промени.

Канцерогенност, мутагенност, влияние върху фертилитета

Изследванията при мишки за хронична токсичност при перорално приложение (до 9 mg/kg/24 h) не показват наличие на канцерогенен потенциал на кетопрофен. Кетопрофен не демонстрира мутагенен потенциал и при т.нар. Ames Test. Прилагането на кетопрофен при мъжките плъхове (до 9 mg/kg/24 h) няма значим ефект върху репродуктивната способност и фертилитета. При женски плъхове е отбелязано намаление на броя на имплантационните места, при приложението



на дози от 6 до 9 mg/kg/24 h. При мъжки кучета се проявява инхибиция на сперматогенезата. При използване на високи дози възниква намаление на теглото на тестисите при кучета и маймуни.

Тератогенност

При тератогенни изследвания кетопрофен е прилаган на мишки в дози до 12 mg/kg/24 h и при плъхове до 9 mg/kg/24 h, като не са показани никакви тератогенни или ембриотоксични ефекти. При отделни изследвания, проведени със зайци, токсичните за майките дози са били свързани с ембриотоксичност, но не и с тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пропилен гликол (E 1520)
Етанол (12.3 об.%)
Бензилов алкохол (E 1519)
Натриев хидроксид (E 524) (за коригиране на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не смесвайте трамадол и кетопрофен в една и съща банка, тъй като се образува преципитат. Банките за инфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като кетопрофен е чувствителен към светлина.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте продукта в оригиналната опаковка при температура под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

Ампули от 2 ml, кафяво стъкло, с хидролитична резистентност на вътрешната повърхност според ISO 4802.
Опаковки от 10 или 50 ампули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. No: 20011207



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.12.2001

Дата на подновяване на РУ: 29.12.2006

Дата на второ подновяване на РУ: 30.03.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2024

