

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КетоФЛЕКС 50 mg/ml инжекционен разтвор
KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 2 ml инжекционен разтвор (1 ампула) съдържат 100 mg кетопрофен (*ketoprofen*).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистра, безцветна до бледо жълта течност.

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.

Показания за приложение на KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection:

Болка:

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

Ревматични заболявания:

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

За парентерално приложение.

Препоръчителни дози:

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 1/2 - 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 1/2 - 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, Рингер 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. т.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 се препоръчват (вж. т.4.4).

Пациенти в напреднала възраст:

Пациентите в напреднала 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.

Предупреждения:

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

KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към кетопрофен или към някое от помощните вещества.

Той също е противопоказан:

- при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност, проявяваща се с бронхоспазъм, асматици пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции, причинени от въвеждането на 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;
- при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност;
- при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност;
- през последния триместър от бременността.

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



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

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 (вж. т. 4.5).

Прилагането на KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), 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 възникнат по всяко време на лечението, с 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, съотнесим с някои други НСПВС, особено при високи дози (вж. т. 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 (вж. т. 4.3), и при пациенти в напреднала възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниски дози. За тези пациенти, както и при пациенти, при които е наложителен едновременният прием на ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, повишаващи гастроинтестиналния риск (вж. по-долу т. 4.5), трябва да се обсъди комбинирана терапия с протекторни агенти (например, мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено пациенти в напреднала възраст, трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната област (особено кървене от стомашно-чревния тракт) и особено в началните етапи на лечението.

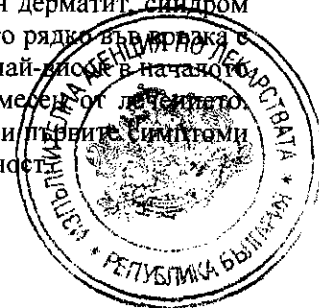
Пациенти в напреднала възраст

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

Ако възникне гастроинтестинално кървене или улцерация при пациенти, приемащи KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection, лечението трябва да се прекрати.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че приложението на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително използване) може да доведе до повишен риск от артериални тромбози (например миокарден инфаркт или инсулт) (вж. т. 4.4). Няма достатъчно данни, които да изключват такъв риск при употребата на кетопрофен.

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. т. 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 KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection трябва да се прекрати при първите симптоми на кожен обрив, лезии по лигавиците или други признаци на свръхчувствителност.



Предпазни мерки

При пациенти с активна пептична язва или 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 (вж. т. 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 висок риск от появата на алергия към ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Прилагането на този лекарствен продукт може да предизвика астматичен пристъп или бронхоспазм, особено при пациенти алергични към ацетилсалицилова киселина или НСПВС (вж. т. 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 напреднала възраст. При тези пациенти прилагането на кетопрофен може да предизвика понижаване на бъбречния поток, причинено от простагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация.

Както други НСПВС при наличие на инфекциозно заболяване противовъзпалителният, аналгетичният и антипиретичният ефект на кетопрофен може да маскира обичайните признаци на прогресия на инфекцията, какъвто признак е температурата.

При пациенти с абнормни функционални чернодробни тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, стойностите на трансаминазите трябва да се 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 едновременен прием на калий-съхраняващи диуретици) (вж. т. 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 женската фертилност 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.

Важна информация за някои от помощните вещества на KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection.



Този медицински продукт съдържа 12.3% (об/об) етанол. Дозата от 2 ml съдържа 0,2 g етанол. Това е опасно за лица с алкохолизъм. Необходимо е да се вземе предвид този факт при пациенти с мозъчно увреждане или заболяване на мозъка, бременни или кърмещи жени и деца.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

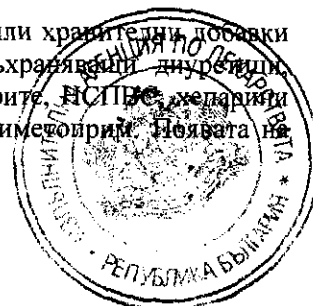
- Други нестероидни противовъзпалителни средства (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2) и салицилати във високи дози: поради повишен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.
- Антикоагуланти (хепарин и варфарин) и инхибитори на тромбоцитната агрегация (напр. тиклопидин, клопидогрел): поради повишен риск от кървене (вж. т. 4.4). 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 след 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 (вж. т. 4.4).
- АСЕ инхибитори и антагонисти на ангиотензин II: при пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст) едновременната употреба на АСЕ 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 (вж. т. 4.4).

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 (вж. т. 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 KetoFLEX 50 mg/ml solution for injection.

• Рискове, свързани с антиагрегантен ефект: няколко субстанции влизат във взаимодействие поради своя антиагрегантен ефект: тирофибан, епitifибарид, абциксимаб и илопрост. Употребата на няколко антиагреганта повишава риска от кървене.

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

Циклоспорин, такролимус: риск от нефротоксичен ефект, особено при пациенти в напреднала 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 инхибитори на простагландиновия синтез в периода на органогенезата. От 20-ата седмица от 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 прекратяване му. В допълнение, има съобщения за стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Следователно, 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-къса. След експозиция на кетопрофен в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и стесняване на *ductus arteriosus*. Употребата на кетопрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на *ductus arteriosus*.

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

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);

- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион (вж. по-горе);

А едновременно майката и плода в края на бременността и новороденото на:

- 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 пролонгирано раждане.

Следователно кетопрофен е противопоказан през третия триместър на бременността.

Кърмене

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

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, според MedDRA е по органна специфичност и честота на възникване:

Много често ($\geq 1/10$);

Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

Нечесто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$);

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

Следните нежелани реакции са докладвани при употребата на кетопрофен при възрастни:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза.

Редки: хеморагична анемия, левкопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (вкл.шок).

Психични нарушения

С неизвестна честота: промени в настроението.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност.

Нечести: сънливост.

С неизвестна честота: конвулсии.

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение (вж. т. 4.4).

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

С неизвестна честота: хипертония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит, бронхоспазм (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 напреднала възраст (вж. т. 4.4). Гадене, повръщане, диария, запек.



констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, екзацербация на колит и на болестта на Крон (вж. т. 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 и редки случаи на колит.

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подлежащата тъкан

Чести: кожен обрив.

Нечести: пруритус, алоpecia, уртикария.

Редки: Фоточувствителност.

Много редки: булозни ерупции, включително токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън.

С неизвестна честота: влошаване на хронична уртикария, ангиоедем.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Възможно е ретенция на вода/соли с възможен едем, хиперкалиемия (вж. т. 4.4 и 4.5).

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, загопяне и болка.

Нечести: едем.

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) (вж. т. 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Дамян Груев" № 8; 1303 София; тел.: +359 2 8903417; 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.

Пациент 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: нестероидни противовъзпалителни средства.
Код АТС: M01AE03 – кетопрофен.

Механизъм на действие

Кетопрофен има инхибиторен ефект върху синтеза на простагландини и левкотриен чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (най-малко два изо-ензима, циклооксигеназа-1 (COX-1) и циклооксигеназа-2 (COX-2), който катализира синтеза на простагландини в метаболизма на арахидоновата киселина.

Кетопрофен стабилизира лизозомните мембрани *in vitro* и *in vivo*, има инхибиращ ефект върху синтеза на левкотриен при високи концентрации *in vitro* и показва антибрадикининова активност.

Механизмът на антипиретичното действие на кетопрофен е неизвестен. Очевидно, той инхибира синтеза на простагландините в централната нервна система (най-вероятно в хипоталамуса).

При някои жени кетопрофен намалява симптомите на първична дисменорея, вероятно поради инхибиране синтеза на простагландините и/или ефекта на простагландините.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Средното ниво на концентрация в плазмата след 5 минути от интравенозна инфузия и 4 минути след прекратяване на приложението е $26.4 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$. Бионаличността е 90%.

Разпределение

Кетопрофен се свързва с плазмените протеини на 99 %, главно с фракция на албумин. Обемът на разпределение е от 0,1 до 0,2 l/kg. Кетопрофен се разпределя в синовиалната течност.

След 3 часа от приложението на кетопрофен 100 mg неговата плазмена концентрация е около 3 $\mu\text{g/ml}$, а концентрацията в синовиалната течност – 1,5 $\mu\text{g/ml}$. След 9 часа неговата плазмена концентрация е 0,3 $\mu\text{g/ml}$, а концентрацията в синовиалната течност – 0,8 $\mu\text{g/ml}$. Това означава, че кетопрофен прониква бавно в синовиалната течност и също бавно се елиминира от нея, в резултат на което неговата плазмена концентрация се намалява.

След 24 часа от приложението на кетопрофен се достига неговата равновесна концентрация.

При пациенти в напреднала възраст равновесната концентрация е 6,3 $\mu\text{g/ml}$ и се достига за 8,7 ч.

След интрамускулно приложение на кетопрофен 100 mg, той се открива в серума и цереброспиналната течност след 15 минути. Пиковите плазмени нива на кетопрофен се достигат за 2 часа (1,3 $\mu\text{g/ml}$).

Биотрансформация

Кетопрофен се метаболизира интензивно от чернодробните микрозомални ензими. Той се свързва с глюкуроновата киселина и се отделя от организма в тази форма. След перорално приложение, неговият плазмен клирънс е 1,16 ml / мин / kg. Поради бързия метаболизъм неговият биологичен полу-живот е само два часа.

Елиминиране

Кетопрофен се екскретира до 80% с урината, предимно (повече от 90%) като кетопрофен глюкуронид, а около 10% се екскретира с изпражненията.

Пациенти с чернодробни нарушения

При пациенти с чернодробна недостатъчност кетопрофен може да се натрупва в тъканите. Неговият метаболизъм и екскреция са забавени при възрастни пациенти.

Пациенти с бъбречни нарушения

При пациенти с бъбречна недостатъчност кетопрофен се екскретира по-бавно, а неговият биологичен полу-живот се удължава с 1 час. Неговият метаболизъм и екскреция са забавени при възрастни пациенти. Това има клинична значимост само за пациенти с бъбречна недостатъчност.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD₅₀ на кетопрофен при мишки след перорално приложение е 360 mg/kg, съответно при плъхове - 160 mg/kg и при морски свинчета - 1300 mg/kg. LD₅₀ на кетопрофен е няколко пъти по-висока от тази на индометацин.

Токсичност след повторно приложение

Плъховете са получавали перорално 2, 6 или 18 mg кетопрофен на килограм телесно тегло, съответно, в продължение на 4 седмици. Между 6 и 30 дни 10% от животните, които са получили доза 18 mg/kg, са починали. При някои плъхове са се появили язви на стомашната лигавица.

При кучета е отбелязана стомашна улцерация само при тази доза и всички животни са оцелели. За сравнение, умрели са 50% от животните, които са получавали индометацин в доза 6 mg/kg и всички животни са умрели при доза 18 mg/kg индометацин.

В 6-месечно проучване, на плъховете се е прилагало перорално 3, 6 или 9 mg/kg кетопрофен. След 8 седмици са загинали 53% от мъжките плъхове, които са получавали доза от 6 mg/kg, и 67% от мъжките плъхове и 20% от женските плъхове при доза 9 mg/kg. Животните, третирани с доза от 9 mg/kg, показват намаляване на концентрацията на всички плазмени протеини, като теглото на далака и черния дроб се е повишавал. При хистопатологичен анализ на тъкани от оцелелите животни не са отбелязани характерни патологични промени

Канцерогенност, мутагенност и влияние върху фертилитета

Проучвания за хронична токсичност при мишки след перорално приложение (32 mg/kg дневно) не са показали наличие на канцерогенни ефекти на кетопрофен. Кетопрофен не е показал мутагенни свойства при теста на Ames. Когато се е прилагал на мъжки плъхове (9 mg/kg дневно), кетопрофен не е оказал значимо въздействие върху проявлението на фертилитета. При женски плъхове е отбелязано намаляване броя на имплантации в дози от 6 и 9 mg/kg дневно. При мъжки плъхове и кучета се е развивало нарушение на сперматогенезата. При високи дози на кетопрофен при кучета и мъжки маймуни е отбелязано намаляване теглото на тестисите.

Тератогенност

Когато на мишки се е прилагал кетопрофен в дози до 12 mg/kg дневно и на плъхове в дози до 9 mg/kg дневно, не са се наблюдавали ефекти на тератогенност или ембриотоксичност. При зайци, при дози, които са токсични за женски, се наблюдава ембриотоксичност в отсъствие на тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пропилен гликол,
Етанол (12,3 % об),
Бензилов алкохол,
Натриев хидроксид (за корекция на pH),
Вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Не трябва да се смесва в един флакон трамадол и кетопрофен поради образуване на утайка. Инфузионните флакони трябва да се обвият с 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

При температура под 25°C, в оригиналната картонена кутия.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Ампули по 2 ml, самочупещи се, от тъмно неутрално стъкло, тип I.
5 или 10 броя ампули се поставят в блистер от PVC фолио.
Единичен блистер, заедно с листовка за пациента се поставя в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ДАНСОН-БГ ООД,
ул. "Отец Паисий" №26,
2400 гр. Радомир, България
тел.: 024519300,
e-mail: office@danhson.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BG/MA/MP-44025/19-12-2018
Регистрационен номер: 20180355

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

19.12.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2022 г.

