

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2001125
Разрешение №	66323
BG/MA/MP -	20-08-2024
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетонал 50 mg твърди капсули
Ketonal 50 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg кетопрофен (*ketoprofen*).
Продуктът съдържа лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули
Кетонал са синьо-бели непрозрачни капсули със съдържание жълтеникаво-бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кетопрофен е нестероидно противовъзпалително лекарство с противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект.

Показанията за употреба на Кетонал включват симптоматично лечение на:

- лека до умерено силна болка, свързана с настинка
- температура
- главоболие
- зъбобол
- болка след зъбна хирургична интервенция
- болка в мускулите
- болка в ставите
- болка в гърба
- леки артритни болки
- болезнена менструация (дисменорея)

Кетонал е показан и за краткосрочно лечение (до 10 дни) за болкови състояния, свързани с:

- остеоартрит
- анкилозиращ спондилит
- подагрозен артрит
- болезнени мускулно-скелетни състояния/посттравматична болка (включително напр.: свързани със спортни травми)
- следоперативна болка
- болки в кръста

4.2 Дозировка и начин на приложение



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.).

Препоръчителна дозировка:

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).

Кетонал 50 mg капсули може да се прилага два пъти дневно (една капсула сутрин и една капсула вечер) с максимална дневна доза от 100 mg при възрастни (лица над 18 години) за 3 дни при лека до умерено силна болка и/или настинка, свързана с температура и за 10 дни при други болкови състояния.

Максималната дневна доза 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 (вж. точка 4.4).

Капсулите трябва да се приемат с най-малко 100 ml вода или мляко по време на или след хранене. Пациентите могат да приемат по същото време антиациди, което ще намали вероятността от нежелани реакции на кетопрофен върху храносмилателната система.

Старческа възраст:

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се да се започне с ниска доза (50 mg дневно), която може да се увеличи до препоръчителната доза за общата популация само след установяване на добра обща поносимост.

Педиатрични пациенти:

Употребата при деца и юноши под 18 годишна възраст не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Кетопрофен не трябва да се приема в следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество, към ацетилсалицилова киселина (АСК) или други нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) или към някои от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност като бронхоспазъм, астматични пристъпи, остър ринит, уртикария, назални полипи, ангионевротичен оток или други алергични реакции към кетопрофен или вещества със сходен механизъм на действие (напр. ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства). Наблюдавани са тежки анафилактични реакции, рядко фатални при тези пациенти (вижте точка 4.8);
- пациенти с анамнеза за бронхиална астма;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- активна пептична язва/кръвоизлив или анамнеза за повтарящи се пептични язви/кръвоизлив (два или повече отделни, доказани епизоди на кървене или улцерации);
- анамнеза за стомашно-чревно кървене, язва или перфорации, или хронична диспепсия;
- анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорации, в резултат на предходна терапия с НСПВС;
- левкопения и тромбоцитопения;
- болест на Crohn или улцерозен колит;
- гастрит;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- тежка чернодробна недостатъчност (цироза на черния дроб, тежък хепатит);



- хеморагична диатеза и други нарушения на коагулацията, пациенти с хемостатични нарушения;
- по време на интензивна терапия с диуретици;
- трети триместър на бременността.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се прилага възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратка продължителност на лечение (вижте точка 4.2 и точките по-долу за стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове).

Едновременното прилагане на Кетонал с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2 селективни инхибитори) трябва да се избягва.

Реакции на стомашно-чревния тракт

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация, които могат да бъдат дори фатални, са съобщавани при употребата на всички нестероидни противовъзпалителни средства. Те могат да възникнат внезапно по всяко време на лечебния курс със или без предупредителни симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции.

Някои епидемиологични данни предполагат, че кетопрофен може да бъде свързан с повишен риск от тежка стомашно-чревна токсичност, доказана при други НСПВС, особено във високи дози (вижте също точки 4.2 и 4.3).

Рискът от кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация се увеличава при повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако тя е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вижте точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниските дози. При тези пациенти, както и при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, повишаващи риска от стомашно-чревни събития трябва да се обсъди прилагане на комбинирана терапия с протективни агенти (напр. мизопропростол или инхибитори на протонната помпа) (вижте по-долу и точка 4.5.).

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна 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 началния етап на лечението.

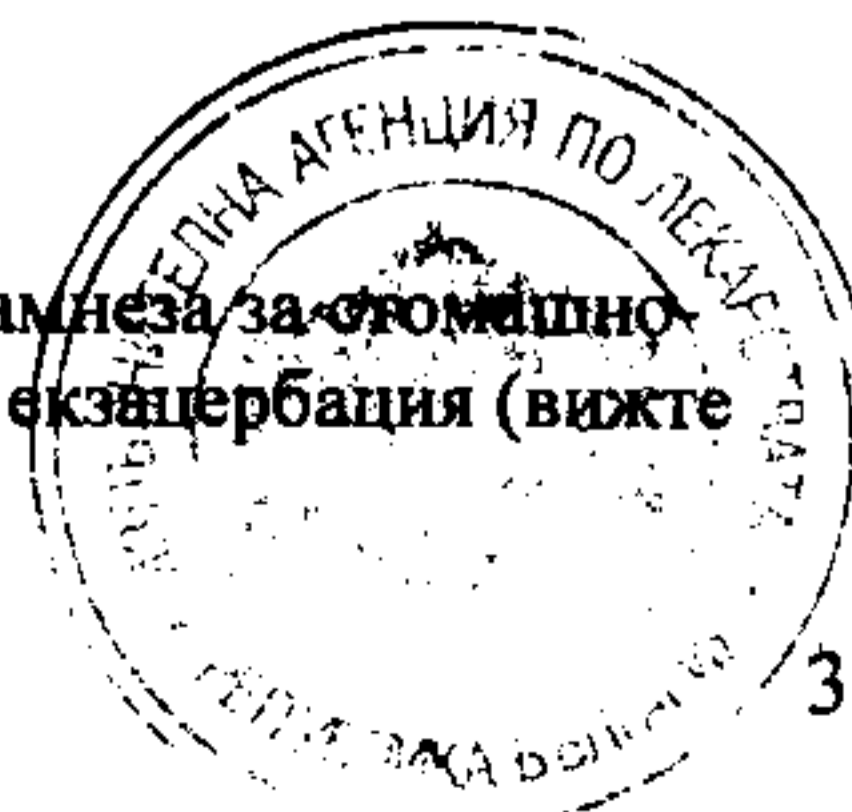
Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, повишаващи риска от улцерация или кървене, каквито са пероралните кортикостероиди, антикоагулантите като варфарин, селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина или никорандил (вижте точка 4.5).

Ако възникне кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация при пациенти, приемащи Кетонал, лечението трябва да се прекрати.

Пациентите с настоящо или предходно стомашно - чревно заболяване трябва да бъдат внимателно наблюдавани за появата на храносмилателни нарушения, особено стомашно - чревно кървене.

Пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за такава

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



Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст съществува повишена честота на нежеланите лекарствени реакции към нестероидни противовъзпалителни средства като особено кървенето от стомашно-чревния тракт и перфорацията могат да бъдат фатални (вж. точка 4.2).

Кожни реакции:

Тежки кожни реакции, някои от тях фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза са съобщавани много рядко във връзка с приложението на НСПВС (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на повишен риск в начало на лечението, като в по-голямата част от случаите началото на реакциите е през първия месец от терапията. Кетопрофен трябва да се преустанови при първата проява на кожен обрив, мукозни лезии или друг признак на свръхчувствителност.

Кетонал не засяга нискокалорични или контролирани диети и може да се предписва и на пациенти с диабет.

Кетонал не съдържа глютен; следователно лекарството не е противопоказано за лица с цьолиакия.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при лечение с кетопрофен.

Съобщава се за повишен риск от артериални тромботични събития при пациенти, лекувани с НСПВС без ацетилсалицилова киселина за периперативна болка при поставяне на коронарен артериален байпас (CABG).

Педиатрична популация:

При някои педиатрични пациенти, лекувани с кетопрофен, се съобщава за стомашно-чревно кървене, понякога тежко, и язви (вж. точка 4.8). Следователно, продуктът трябва да се прилага под строго медицинско наблюдение и лекарят трябва да преценява схемата на прием във всеки отделен случай.

Предпазни мерки при употреба

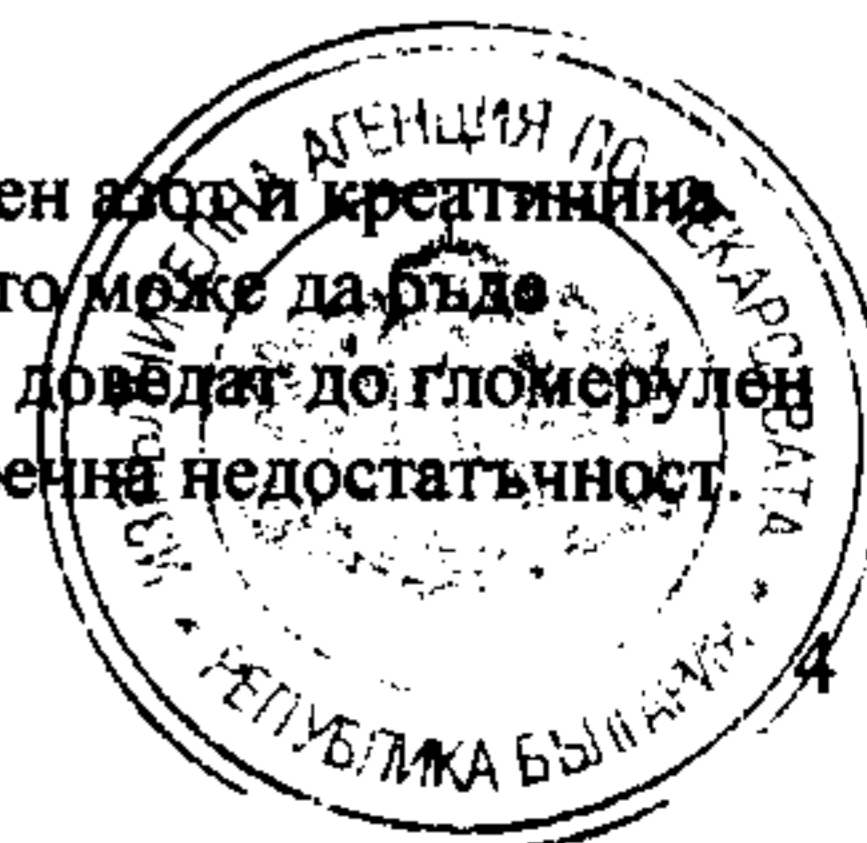
Сърдечно - съдова, бъбречна и чернодробна дисфункция:

При пациенти с нарушена бъбречна функция приложението на кетопрофен трябва да се извършва с особено внимание с оглед на елиминирането на лекарството през бъбреците.

При започване на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза или нефроза, при пациенти, получаващи диуретична терапия, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и особено при пациенти в старческа възраст бъбречната функция трябва внимателно да се проследява. При такива пациенти употребата на кетопрофен може да предизвика редуция на бъбречния поток, причинено от простагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Необходимо е повишено внимание и при пациенти на диуретична терапия или с вероятност за хиповолемия, тъй като рискът от нефротоксичност е повишен.

Както при всички НСПВС, лекарството може да увеличи плазменния уреен азот и креатинина. Както и при други инхибитори на простагландиновия синтез, лекарството може да бъде свързано с нежелани събития върху бъбречната система, които могат да доведат до гломерулен нефрит, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром и остра бъбречна недостатъчност.



При пациенти с отклонения в чернодробните функционални тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, нивата на трансаминазите трябва да се оценяват периодично, особено по време на продължителна терапия. Както и при други НСПВС, лекарството може да причини леко преходно увеличение на някои чернодробни параметри, както и значително увеличение на SGOT и SGPT. Ако се наблюдава значително увеличение на тези параметри, терапията трябва да бъде преустановена.

С кетопрофен са описани редки случаи на жълтеница и хепатит.

По време на продължителна терапия трябва да се направят изследвания на чернодробната и бъбречната функция и да се провери кръвната картина.

Пациентите в старческа възраст са по - предразположени към намалена бъбречна, сърдечно - съдова или чернодробна функция.

Сърдечно - съдови и мозъчно - съдови ефекти:

Както при всички НСПВС, трябва внимателно да се обмисли при лечение на пациенти със съществуваща неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно - съдова болест, както и преди започване на дългосрочно лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно - съдово заболяване (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Необходим е адекватно проследяване и подходящи инструкции при пациенти с положителна анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като се съобщава за задържане на течности и оток във връзка с лечението с НСПВС.

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и за дългосрочно лечение) може да бъде свързана с повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи подобен риск за кетопрофен.

Съобщава се за повишен риск от предсърдно мъждене, свързано с употребата на НСПВС.

Може да възникне хиперкалиемия, особено при пациенти с подлежащ диабет, бъбречна недостатъчност и/или съпътстващо лечение с продукти, стимулиращи хиперкалиемията (вж. точка 4.5). Нивата на калий трябва да се наблюдават при тези обстоятелства.

Маскиране на симптомите на основните инфекции

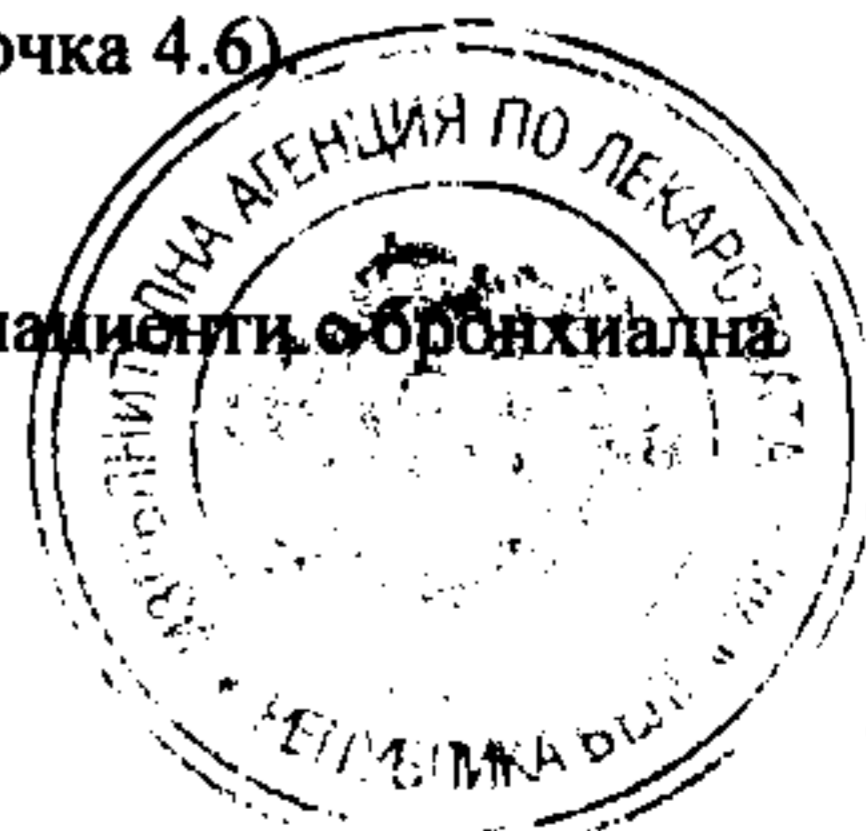
Кетопрофен може да маскира симптоми на инфекция, което може да доведе до забавено инициране на подходящо лечение и по този начин да влоши резултата от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото и бактериални усложнения на варицела. Когато кетопрофен се прилага при повишаване на температурата или облекчаване на болката във връзка с инфекцията, се препоръчва наблюдение на инфекцията. В извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават.

Прилагайте с повишено внимание при пациенти с алергични прояви или предшестваща алергия.

Употребата на НСПВС може да наруши фертилитета при жени (вж. точка 4.6)

Респираторни заболявания:

Както всички нестероидни лекарства, употребата на кетопрофен при пациенти с бронхиална астма или алергична диатеза може да предизвика астматична криза.



Пациенти с астма, комбинирана с хроничен ринит, хроничен синусит, и/или назална полипоза са с повишен риск от алергия към ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Приложението на този лекарствен продукт може да причини астматичен пристъп или бронхоспазъм, особено при лица, алергични към ацетилсалицилова киселина или към НСПВС (вж. точка 4.3). Поради взаимодействието на лекарството с метаболизма на арахидоновата киселина, криза на бронхоспазъм и евентуално шок и други алергични явления могат да се появят при астматици и предразположени индивиди.

Зрителни нарушения:

Ако възникнат зрителни нарушения, като замъглено виждане, лечението трябва да се прекрати.

Кетонал трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хематопоеични нарушения, системен лупус еритематозус или смесени нарушения на съединителната тъкан.

Кетонал капсули съдържат лактоза и натрий (в капсулното съдържание)

Кетонал капсули съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редките наследствени състояния като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, 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 комбинирането със следните лекарствени продукти

Други НСПВС, (включително циклооксигеназа-2 селективни инхибитори) и високи дози салицилати (>3 g/ден):

Едновременният прием на няколко НСПВС може да повиши риска от стомашно-чревна язва и кървене, поради синергичен ефект.

Антикоагуланти (хепарин и антагонисти на витамин К [като варфарин]),

НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагуланти като варфарин (вж. точка 4.4).

Повишен риск от кървене поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно - чревната лигавица (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван.

Инхибитори на тромбоцитната агрегация (тиклопидин и клопидогрел):

Повишен риск от кървене поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на стомашно - чревната лигавица (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван.

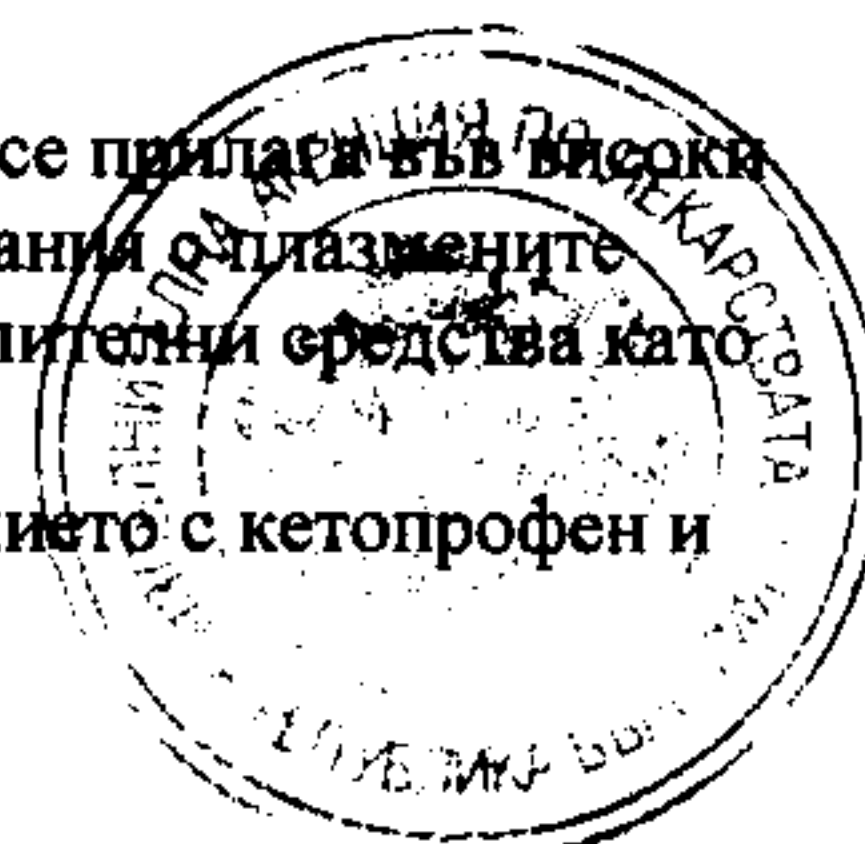
Литий (описан с различни НСПВС):

Риск от повишаване нивото на лития в кръвта, понякога може да достигне токсични нива поради намаляване на бъбречната екскреция. При необходимост, нивото на лития в кръвта трябва внимателно да се проследява, а дозата на лития да се коригира по време и след спиране на терапията с кетопрофен или други НСПВС.

Метотрексат в доза от 15 mg/седмично или по-висока

Повишен риск от хематологична токсичност на метотрексат, особено ако се прилага във високи дози (≥ 15 mg/седмично), който вероятно се дължи на изместване от свързани с плазмените протеини метотрексат и намален бъбречен клирънс поради противовъзпалителни средства като цяло.

Изчакайте най - малко 12 часа между спирането или започването на лечението с кетопрофен и приложението на метотрексат.



Хидантоини (напр. фенитоин) и сулфонамиди
Токсичните ефекти на тези вещества могат се повишат.

Комбинации с лекарствени продукти, изискващи предпазни мерки при употреба
Лекарствени продукти и терапевтични категории, които могат да предизвикат хиперкалиемия (напр. калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори и ангиотензин II антагонисти, НСПВС, хепарини (с ниско молекулно тегло или нефракционни), циклоспорин, такролимус и триметоприм)
Рискът от хиперкалиемия може да се увеличи когато лекарствените продукти, споменати по-горе са приемани едновременно.

Тенофовир:
Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Диуретици:
Пациенти, приемащи диуретици, особено ако са дехидратирани, са изложени на най-голям риск за развитие на бъбречна недостатъчност и вторично намаляване на гломерулната филтрация поради намаляване синтезата на бъбречните простагландини. Такива пациенти трябва да се хидратират и да се изследва бъбречната им функция преди започване на лечението (вж. точка 4.4). НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците.

ACE инхибитори и ангиотензин II антагонисти
При пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. пациенти, които са дехидратирани и в старческа възраст), едновременното приложение на ACE инхибитор или ангиотензин II антагонист, както и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност.
Следователно, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се обмисли наблюдение на бъбречната функция в началото на съпътстващото лечение.

Метотрексат в дози по - ниски от 15 mg/седмица:
Повишена кръвна токсичност на метотрексат поради намаляване на бъбречния му клирънс от противовъзпалителни средства като цяло. През първите седмици на комбинираното лечение, веднъж седмично се изследва пълна кръвна картина. Ако има някакво отклонение от бъбречната функция или пациентът е в старческа възраст, наблюдението се извършва по-често

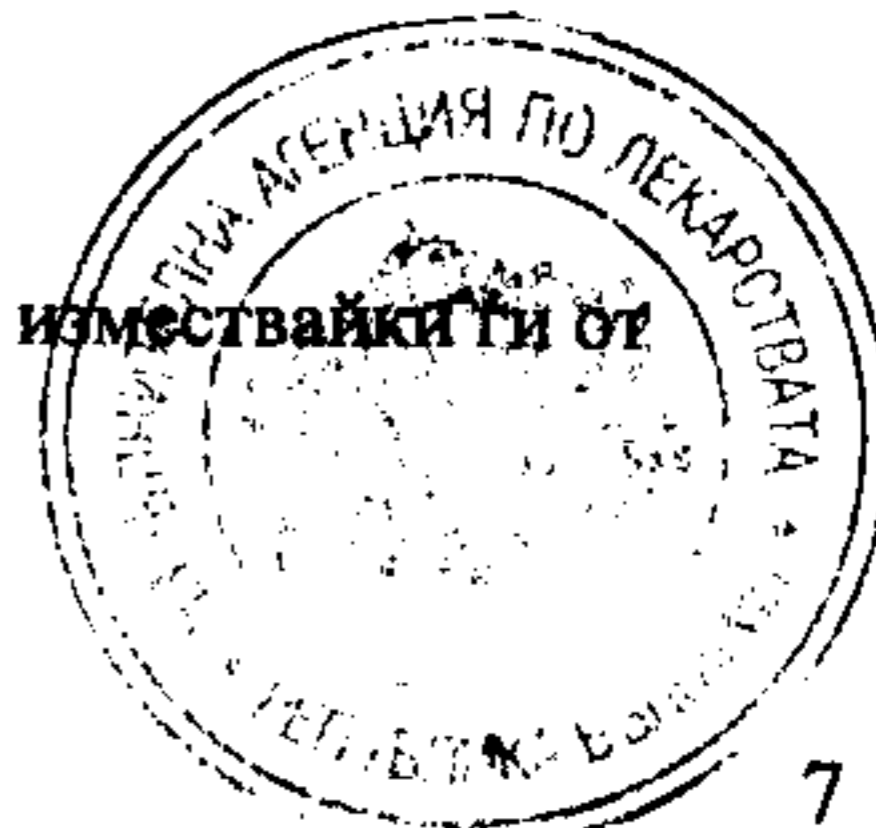
Кортикостероиди:
Повишен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4).

Пентоксифилин:
Има повишен риск от кървене. Необходимо е по-често клинично наблюдение и проследяване на времето на кървене.

Зидовудин:
Риск от повишена токсичност върху червените кръвни клетки, дължащ се на действието на ретикулоцитите, с тежка анемия, настъпваща една седмица след началото на лечението с НСПВС. Пълната кръвна картина и броят на ретикулоцитите трябва да се проследяват 1-2 седмици след започване на лечението с кетопрофен.

Сулфонилурейни производни:
НСПВС могат да увеличат хипогликемичния ефект на сулфонилурейните, измествайки ги от местата им на свързване към плазмените протеини.

Сърдечни гликозиди:



НСПВС могат да обострят състояние на сърдечна недостатъчност, да понижат честотата на гломерулна филтрация и да повишат плазмените концентрации на гликозидите. Въпреки това не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между кетопрофен и дигоксин.

Никорандил:

Прилагането на никорандил и НСПВС може да повиши риска от сериозни усложнения като гастро-интестинална язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.4).

Взаимодействия с лекарствени продукти, които трябва да се вземат под внимание

Антихипертензивни продукти (бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, диуретици):

НСПВС могат да намалят ефекта на антихипертензивните лекарства. Лечението с НСПВС може да намали техния антихипертензивен ефект чрез инхибиране на синтеза на съдоразширяващите простагландини.

Мифепристон:

Ефективността на контрацептивния метод теоретично може да бъде намалена поради антипростагландиновите свойства на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин (ацетилсалицилова киселина). Има някои доказателства, които предполагат, че едновременното приложение на НСПВС в деня на прилагане на дозата простагландин не повлиява неблагоприятно ефектите на мифепристон или простагландин върху съзряването на шийката на матката или контрактилитета на матката и не намалява клиничната ефективност на прекратяване на бременността.

Вътрематочни контрацептивни средства (ВМС):

Ефективността на устройството може да бъде намалена, което може да доведе до бременност.

Циклоспорин, такролимус

Риск от допълнителни нефротоксични ефекти, особено при пациенти в старческа възраст.

Тромболитици:

Повишен риск от кървене.

Антиагрегантни средства (тиклопидин и клопидогрел) и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI): повишен риск от стомашно - чревно кървене (вж. точка 4.4).

Пробенецид:

Едновременното приложение на пробенецид може значително да намали плазменния клирънс на кетопрофен и следователно плазмените концентрации на кетопрофен могат да бъдат повишени; това взаимодействие може да се дължи на инхибиращ механизъм на мястото на бъбречна тубулна секреция и глюкуроноконюгация и изисква коригиране на дозата на кетопрофен.

Хинолонови антибиотици:

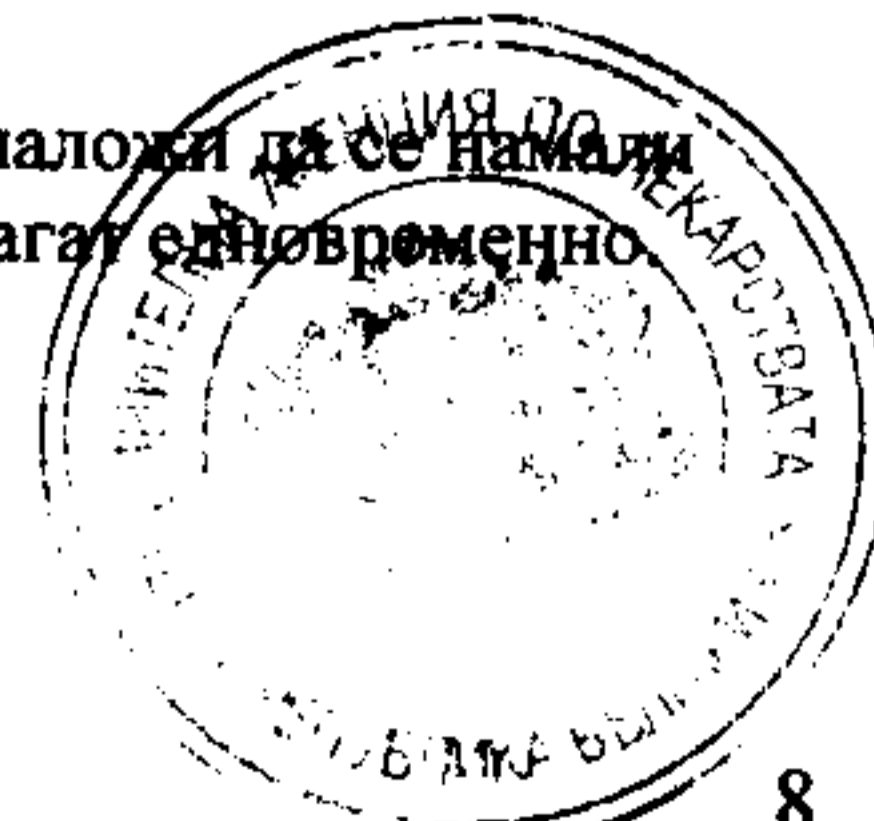
Данните при животни показват, че НСПВС могат да увеличат риска от припадъци, свързани с хинолонови антибиотици. Пациентите, приемащи НСПВС и хинолони, могат да имат повишен риск от развитие на гърчове.

Дифенилхидантоин и сулфонамиди:

Тъй като свързването на кетопрофен с протеините е високо, може да се наложи да се намали дозата на дифенилхидантоин или сулфонамиди, които трябва да се прилагат едновременно.

Гемепрост:

Намалена ефикасност на гемепрост.



Избягвайте приема на алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на кетопрофен през първия и втория триместър на бременността трябва да се избягва.

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 по-честа 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 органогенеза.

По време на първия и втория триместър на бременността кетопрофен не трябва да се прилага, освен ако не е строго необходимо.

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

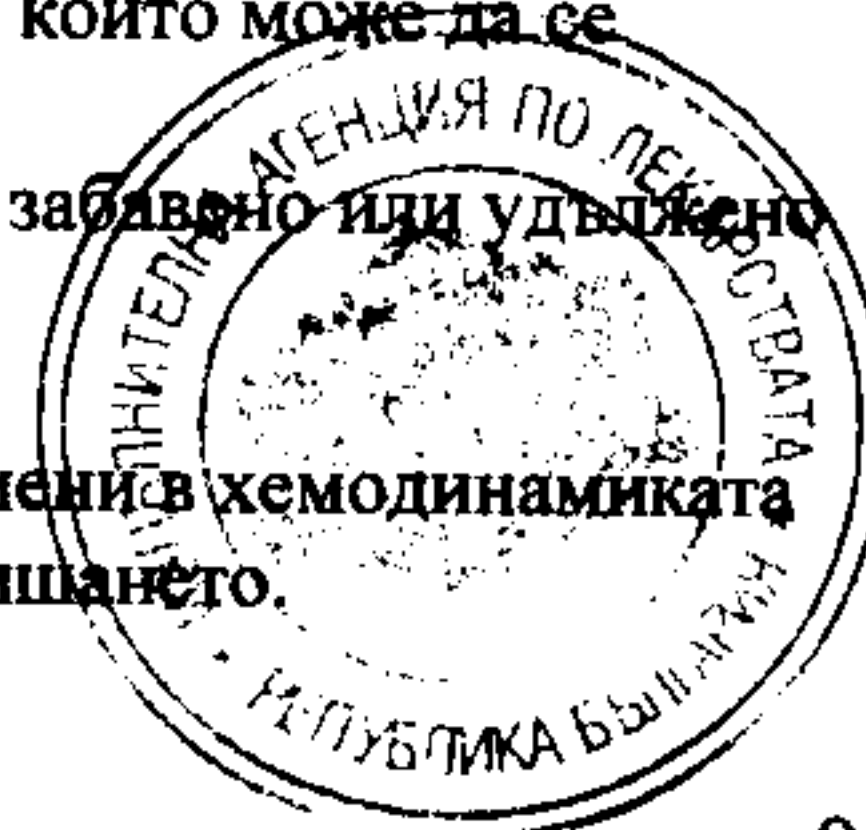
• фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване /затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- нарушена бъбречна функция, което може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион (вж по-горе).

• майката в края на бременността и новороденото на:

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

Употребата на лекарството близо до раждането може да доведе до промени в хемодинамиката на кръвообращението на нероденото бебе със сериозни последици за дишането.



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

Употребата на НСПВС може да намали женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които възнамеряват да забременеят.

Употребата на кетопрофен, както и на всички лекарства, инхибитори на простагландиновия синтез и на циклооксигеназата, не се препоръчва при жени, които възнамеряват да забременеят. При жени, които имат трудности при забременяване или се изследват за безплодие, трябва да се обмисли преустановяване на НСПВС.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кетонал Интензив няма никакво или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, 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.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, Кетонал може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-често наблюдаваните нежелани събития са свързани със стомашно-чревния тракт.

Класификация на нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

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 съобщени при употребата на кетопрофен при възрастни:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: асептичен менингит, лимфангит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза

Редки: хеморагична анемия

С неизвестна честота: костно мозъчна недостатъчност, хемолитична анемия, неутропения, левкопения, апластична анемия, левкоцитоза, тромбоцитопенична пурпура

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (вкл. шок), свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Психични нарушения



С неизвестна честота: депресия, халюцинации, объркване, промяна в настроението, възбудимост, инсомния

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност

Нечести: сънливост, вертиго

Редки: парестезия

Много редки: дискинезия, синкоп

С неизвестна честота: конвулсии, дисгеузия, тремор, хиперкинезия

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение (вижте точка 4.4)

С неизвестна честота: периорбитален оток

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, сърцебиене и тахикардия

Съдови нарушения

Много редки: хипотония

С неизвестна честота: хипертония, вазодилатация, васкулит (включително левкоцитокластен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит, бронхоспазъм (особено при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС), диспнея, ларингоспазъм, остра дихателна недостатъчност (съобщава се за единичен случай с фатален изход при пациент с астма и свръхчувствителност към аспирин).

Редки: астма

Много редки: оток на ларинкса

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: диспепсия

Чести: гадене, коремна болка, диария, констипация, флатуленция, повръщане, стоматит

Нечести: гастрит, коремен дискомфорт

Редки: пептична язва, колит

Много редки: обостряне на колит или болестта на Крон, гастро-интестинален кръвоизлив и перфорация (понякога фатални, особено при пациенти в старческа възраст- вж. точка 4.4)

С неизвестна честота: гастралгия, стомашна язва, дуоденална язва, киселини, оток на устните, панкреатит, мелена, хематемезис, хиперхлорхидрия, стомашна болка, ерозивен гастрит, оток на езика, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, повишени трансаминази, повишен серумен билирубин, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив, сърбеж

Нечести: алоpecia, уртикария, пруритус

Редки: фоточувствителност

Много редки: булзни реакции, включително токсична епидермална некролиза и Steven Johnson синдром

С неизвестна честота: ангиоедем, остра генерализирана екзантематозна пустулоза, синдром на Lyell, еритем, макулопапуларен екзантем, пурпура, дерматит



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

С неизвестна честота: отклонения в резултатите на бъбречна функция, гломерулен нефрит, задържане на вода/натрий с възможен оток, остра тубуларна некроза, бъбречна папиларна некроза, олигурия,

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: едем, умора, периферен оток, втрисане

Много редки: астения, оток на лицето

Изследвания

Редки: наддаване на тегло

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

За случаи на предозиране е съобщавано при дози, достигащи 2,5 g кетопрофен. В повечето случаи наблюдаваните симптоми са бенигнени и ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане, болка в епигастриума и корема, главоболие, замаяност и диария.

При тежко предозиране са наблюдавани хипотония, потискане на дишането и стомашно - чревно кървене.

Пациентът трябва да бъде прехвърлен незабавно в специализиран център, за да започне симптоматично лечение.

В случаи на съмнение за масивно предозиране се препоръчва стомашна промивка и симптоматично и поддържащо лечение, компенсиращо дехидратацията, като отделянето на урина се контролира, а ако е налице ацидоза, тя се коригира.

Ако е налице бъбречна недостатъчност, хемодиализата може да е от полза при елиминирането на циркулиращия лекарствен продукт. Няма специфичен антидот при предозиране с кетопрофен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни, антиревматични, нестероидни лекарства.

Производни на пропионовата киселина

АТС код: M01AE03- кетопрофен

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

Кетопрофен се резорбира веднага от гастро-интестиналния тракт. След перорално приложение на 100 mg кетопрофен, максимални плазмени концентрации (10,4 µg/ml) се достигат след 1 час и 22 минути. Бионаличността на кетопрофен след перорално приложение на 50 mg е 90% и се увеличава линейно с нарастване на дозата. Кетопрофен е рацемична смес, но фармакокинетиката на двата енантиомера е подобна.

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 µg/ml, а концентрацията му в синовиалната течност 1,5 µg/ml. След 9 часа плазмената му концентрация е 0,3 µg/ml, а концентрацията му в синовиалната течност 0,8 µg/ml. Това означава, че кетопрофен пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Когато кетопрофен се приема с храна резорбцията е забавена и плазмените концентрации леко понижени, но бионаличността е същата. След перорално приложение на 50 mg кетопрофен четири пъти дневно с храна, максималните плазмени концентрации от 3,9 µg/ml са достигнати след 1,5 часа, в сравнение с 2,0 µg/ml след 2 часа при приемането му на гладно.

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 µg/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 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.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

При пациенти с чернодробна недостатъчност, вероятно поради хипоалбуминемия (несвързан биологично активен кетопрофен), концентрацията на кетопрофен е приблизително двойна, което означава, че най-ниската дневна доза осигурява необходимия терапевтичен ефект.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънса на кетопрофен е намален. При тежка бъбречна недостатъчност е необходимо понижение на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Остра токсичност

След перорално приложение, LD₅₀ на кетопрофен при мишки е 360 mg/kg, при плъхове 160 mg/kg и при морски свинчета приблизително 1300 mg/kg. LD₅₀ 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 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 препаратa 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 животните не са съобщавани значими патологични промени.

Канцерогенност, мутагенност, влияние върху фертилитета

Изследванията при мишки за хронична токсичност при перорално приложение (до 32 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 мъжки 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 приложение 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

Съдържание на капсулата:

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден, безводен

Капсула:

Желатин
Титаниев диоксид E 171
Оцветител патент синьо V (E 131)

6.2 Несъвместимости

Няма такива.

6.3 Срок на годност



5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка при температура под 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от тъмно стъкло (хидролитичен клас III), съдържащи 10 или 20 капсули; картонени външни опаковки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20011125

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

Дата на първо разрешаване: 20.11.2001
Дата на последно подновяване: 30.03.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

