

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Кетонал 100 mg/2 ml раствор за инјекции

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

INN: KETOPROFENUM

2 ml раствор за инјекции (1 ампула) содржи 100 mg кетопрофен.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјекции

Изглед: безбоен до бледо жолтеникав бистар раствор, практично без видливи честички

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Кетопрофен е нестероиден антиревматски лек со анти-инфламаторно, аналгетско и антипиретско дејство. Кетонал растворот за инјекции се користи против акутна егзацербација на болка и воспаление.

Кетонал растворот за инјекции се употребува за следните индикации:

Болка:

- пост-оперативна болка
- болка поради метастази на тумори во коските
- пост-трауматска болка

Ревматски болести:

- ревматоиден артритис
- серолошки негативен спондилоартритис (анкилозна спондилоза, псоријатичен артритис, реактивен артритис)
- гихт, псеудогихт
- остеоартритис



- екстра-артикуларен ревматизам (тендинитис, бурситис, синдром на болно рамо).

4.2 Дозирање и начин на употреба

За парентерална употреба.

Препорачано дозирање:

Возрасни: Максимално 200 mg на 24 часа. Се препорачува употребата на инјекциите да не биде подолго од 3 дена. Доколку клиничкиот одговор на пациентот од оваа терапија е задоволителен, треба да се продолжи со пероралните дозажни форми на Кетонал.

Интрамускулна употреба: Препорачана интрамускулна доза е 1 ампула (100 mg) еднаш до два пати на ден.

Ако е потребно, третманот треба да се дополни со перорална, ректална или трансдермална терапија.

Интравенска инфузија: Кетопрофен инфузијата треба да се администрира само во болнички услови. Инфузијата треба да се администрира во период од 1/2 до 1 час, максимум 48 часа.

Периодична интравенска инфузија: 100 до 200 mg кетопрофен се разредуваат во 100 ml 0,9% раствор на натриум хлорид кои се даваат во период од 1/2 до 1 час.

Континуирана интравенска инфузија: 100 до 200 mg кетопрофен се разредува во 500 ml раствор за инфузија (0,9% раствор на натриум хлорид, лактатен Рингер, глюкоза), и се администрира во период на 8 часа.

Кетопрофен може да се комбинира со аналгетици со централно дејство; тој може да се меша со морфин во истото шише: 10 до 20 mg морфин и 100 до 200 mg кетопрофен се разредуваат во 500 ml 0,9% раствор на натриум хлорид за инјектирање или лактатен Рингер раствор.

Несаканите дејства можат да се минимизираат со употреба на најниска ефикасна доза и најкратко времетраење на терапијата неопходно за повлекување на симптомите (види дел 4.4).

Максималната дневна доза на кетопрофен изнесува 200 mg. Пред да се започне терапијата со 200 mg кетопрофен на ден, треба внимателно да се разгледа односот ризик/бенефит, при што повисоки дози не се препорачуваат (види дел 4.4).

Постари лица: Кај постарите пациенти зголемен е ризикот од сериозните последици на несаканите дејства. Препорачливо е кај постари пациенти терапијата да се започне со најниската доза, и во текот на терапијата да се употребува најниската ефективна доза.

Пациенти со бубрежно нарушување

Кај пациенти со бубрежно нарушување со креатинин клиренс помал од 0,33 ml/s (20ml/min), дозата на кетопрофен треба да се намали.

Кај пациенти со сериозно бубрежно нарушување употребата на кетопрофен е контраиндицирана.

Пациенти со црнодробно нарушување:

Кај пациенти со хронично црнодробно нарушување со намален серумски албумин, дозата на кетопрофен треба да се намали.

Кај пациенти со сериозно црнодробно нарушување употребата на кетопрофен е контраиндицирана.

Педијатриски пациенти: Кај оваа старосна група дозирањето не е утврдено.

Предупредувања

Не смее да се мешаат трамадол и кетопрофен во истото шише поради тоа што се создава талог. Инфузионите шишиња треба да се завиткаат во црна хартија или алуминиумска фолија бидејќи кетопрофенот е осетлив на светлина.

4.3 Контраиндикации

Кетопрофен е контраиндициран кај пациенти со анамнеза за хиперсензитивни реакции како што се бронхоспазма, напади на астма, ринитис, уртикарија или друг вид алергиски реакции на кетопрофен, ацетилсалицилна киселина или други нестероидни анти-инфламаторни лекови.

Кетопрофен е контраиндициран кај пациенти кои се хиперсензитивни на која било помошна состојка на лекот.

Кетопрофен е исто така контраиндициран и во третото тромесечие од бременоста.

Кетопрофен е контраиндициран и во следниве случаи:

- сериозна срцева слабост;
- активен пептичен улкус или било каква историја на гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација;
- хеморагична дијатеза;
- сериозна бубрежна инсуфициенција;
- сериозна хепатална инсуфициенција;

Кетопрофен е контраиндициран во случаи на цереброваскуларно или друго активно крварење.

Кетопрофен е контраиндициран кај пациенти со нарушувања на хемостазата или пациенти кои се на антикоагулантна терапија.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Несаканите дејства можат да се минимизираат со употреба на најниска минимална ефикасна доза за најкратко времетраење на терапијата неопходно за контролирање на симптомите.

Претпазливост е потребна кај пациенти кои истовремено земаат лекови што можат да го зголемат ризикот за улцерација или крварење (перорални кортикостероиди), антикоагуланси (варфарин), селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs) или инхибитори на тромбоцитна агрегација (ацетилсалицилна киселина). (види дел 4.5).

Треба да се избегнува истовремена употреба на кетопрофен со нестероидните анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа-2.

Гастроинтестинални крварења, улцерација и перфорација: Гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација, кои можат да бидат и фатални, биле пријавени со сите NSAIDs, со или без симптоми на предупредување или претходна анамнеза за сериозни гастроинтестинални тегоби.

Некои епидемиолошки податоци укажуваат дека кетопрофен може да биде поврзан со висок ризик за сериозна гастроинтестинална токсичност, слична на некои други NSAIDs, посебно при високи дози (види исто така дел 4.3).

Кај пациенти со анамнеза на улкус, особено ако постои компликација со крварење или перфорација, како и кај постари лица, ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е повисок со зголемувања на дозите на NSAIDs, (види дел 4.3). Третманот кај овие пациенти треба да започне со најниската препорачана доза, а треба да се разгледа и можноста за комбинирана терапија со протективни лекови (пр. мисопростол или инхибитори на протонска пумпа) што е препорачливо и кај пациенти кои истовремено земаат ниска доза на ацетилсалицилна киселина, или други лекови за кои постои веројатност дека ги зголемуваат гастроинтестиналните ризици (види подолу и дел 4.5).

Пациенти со историја на гастроинтестинална токсичност, особено постари, треба да пријават било какви необични абдоминални симптоми (посебно гастроинтестинално крварење), особено во почетокот на терапијата.

Постари пациенти: Кај постарите лица зголемена е фреквенцијата на несакани дејства предизвикани од нестероидните анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) особено гастроинтестинално крварење и перфорација кои можат да бидат фатални (види дел 4.2).

Лекувањето со кетопрофен треба да се прекине при појава на гастроинтестинално крварење или улцерација.

Појавата на сериозни **кожни** реакции, некои од нив и фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, многу ретко била забележана при употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови (види дел 4.8). Ризикот од појава на вакви реакции е најголем при почетокот на терапијата. Во најголем број од случаите се јавува во текот на првиот месец од почетокот на лекувањето. Администрацијата на кетопрофен треба веднаш да се прекине при појава на исип на кожата, мукозни лезии или било кој друг знак за хиперсензитивност.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои NSAIDs (особено при високи дози и при долготраен третман) може да биде поврзана со зголемен ризик за артериски тромботични појави (миокарден инфаркт или мозочен удар). Не постојат доволно податоци за да се исклучи ваквиот ризик со кетопрофен.

NSAIDs треба претпазливо да се даваат кај пациенти со анамнеза на гастроинтестинални заболувања (улцеративен колитис, Crohn-ова болест), поради можноста од влошување на состојбата (види дел 4.8).

На почетокот на третманот, потребно е внимателно следење на бубрежната функција кај пациенти со срцева слабост, цироза и нефроза, кај пациенти кои се на третман со диуретици, кај пациенти со хронично бубрежно нарушување, особено кај постари пациенти. Кај овие пациенти, терапијата со кетопрофен може да предизвика редукција на реналниот крвоток, како резултат на простагландинската инхибиција и ренална декомпензација.

Потребна е претпазливост при терапија со нестероидните анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) кај пациенти со историја на хипертензија и/или слаба до умерена конгестивна срцева слабост како задршка на течности и едеми.

Како и другите не-стероидни анти-инфламаторни лекови, при состојба на инфективни заболувања, антиинфламаторните, аналгетските и антипиретските особини на кетопрофенот можат да ги маскираат (прикријат) вообичаените знаци на прогресија на инфекцијата како што е треска.

Кај пациенти со променети тестови за црнодробната функција или со историја на црнодробно заболување, нивоата на трансаминазите треба периодично да се евалуираат, особено за време на долготрајна терапија.

Употребата на кетопрофен може да ја намали плодноста кај жените и затоа не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жени кои имаат тешкотии да забременат или кои се испитуваат за неплодност, треба да се земе во предвид прекинување на терапијата со НСАИЛ.

Пациентите со астма во комбинација со хроничен ринитис, хроничен синуситис и/или назална полипоза се изложени на поголем ризик од алергија на ацетилсалицилна киселина и/или НСАИЛ за разлика од останатата популација. Администрација на овој лек може да предизвика напад на астма, или бронхоспазма, особено кај субјекти алергични на ацетилсалицилна киселина или НСАИЛ (види дел 4.3).

- Ризик од гастроинтестинални крвавења: релативниот ризик се зголемува кај субјекти кои имаат мала телесна тежина. Доколку се појави гастроинтестинално крвавење или чир, терапијата мора веднаш да се прекине.

- При долготрајна терапија треба да се прават тестови за функцијата на бубрезите, црниот дроб и крвната слика.

Хиперкалиемија:

Хиперкалиемија предизвикана од дијабет или истовремена употреба со лекови кои штедат калиум (види дел. Интеракции).

Во вакви случаи нивоата на калиум треба редовно да се следат.

Кетопрофен може да се користи во комбинација со деривати на морфин при јака болка.

Важна информација за некои од состојките на Кетонал растворот за инјекции: лекот содржи 12,3 vol% (V/V) етанол. 2 ml од дозата содржат 0,2 g етанол. Штетен е за оние кои страдаат од алкохолизам. Треба да се има во предвид кога лекот се дава на трудници или доилки, деца и високо ризични групи како што се пациенти со оштетување на црниот дроб или епилепсија.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Комбинации на лекови кои не се препорачуваат:

Останати НСАИЛ (вклучувајќи ги циклооксигеназа-2 селективни инхибитори) вклучувајќи и високи дози на салицилати: зголемен ризик од гастроинтестинални крвавења и улцерации.

Антикоагуланси (хепарин и варфарин) и инхибитори на тромбоцитната агрегација (на пр. тиклопидин, клопидогрел): зголемен ризик од крвавење (види дел 4.4).

Доколку коадминистрацијата е неизбежна, пациентите треба внимателно да се следат.

Литиум: Постои ризик од зголемување на плазматските концентрации на

литиум, понекогаш и до токсични нивоа поради намалената ренална екскреција на литиум. Потребно е внимателно надгледување и прилагодување на дозирањето на литиумот за време и после терапијата со НСАИЛ.

Метотрексат во дози поголеми од 15 mg/неделно:

Постои зголемен ризик од хематолошка токсичност на метотрексат, особено ако се администрира во високи дози (>15 mg/неделно) најверојатно поврзан со поместувањето на протеински врзаниот метотрексат и намалениот ренален клиренс. Потребно е да се овозможи интервал од најмалку 12 часа помеѓу прекилот или започнување на терапијата со кетопрофен и администрација на метотрексат.

Комбинации на лекови кои бараат претпазливост при употреба:

Диуретици

Пациентите кои земаат диуретици а особено дехидрираните пациенти, се изложени на поголем ризик од развој на ренална инсуфициенција како последица на намалување на бубрежниот проток на крв предизвикани од простагландинската инхибиција. Овие пациенти треба да се рехидрираат пред да се започне истовремената терапија и внимателно да се следи реналната функција на почетокот на третманот (види дел 4.4).

АКЕ инхибитори и антагонисти на Ангиотензин II

Кај пациенти со намалена ренална функција (на пр. дехидрирани или повозрасни пациенти) истовремената администрација на АКЕ инхибитори или антагонисти на Ангиотензин II и лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата може да предизвика понатамошно намалување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна акутна ренална слабост.

Метотрексат во дози помали од 15mg/неделно

Во текот на првите недели од комбинирана терапија, целосната крвна слика треба да се следи неделно. Ако постои било каква промена на бубрежната функција или ако пациентот е постар, следењето треба да се прави почесто.

Комбинации на лекови за кои треба да се води сметка:

Антихипертензивни лекови (бета-блокатори, АКЕ-инхибитори,

Диуретици):

Постои ризик од намалување на антихипертензивниот ефект (инхибиција на вазодилататорните простагландини од страна на НСАИЛ).

Тромболитици:

Постои зголемен ризик од крвавење.

Селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRIs): Зголемен ризик за гастроинтестинално крварење (види дел 4.4).

Ризици поврзани со хиперкалиемија: Одредени лекови или терапевтски групи можат да ја индуцираат појавата на хиперкалиемија: калиумови соли, диуретици кои го штедат калиумот, инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим, не-стероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs), хепарини (со ниска молекуларна тежина или не-фракционирани), циклоспорин, такролимус, и триметоприм. Појавата на хиперкалиемија зависи од присуството на придружните фактори. Ризикот се зголемува кога споменатите лекови се употребуваат истовремено.

Ризици поврзани со анти-тромбоцитен ефект: Одредени лекови се вклучени во интеракциите поради нивниот антиромбоцитен ефект: тирофибан, епitifибарид, абциксиаб и илопрост. Употребата на одредени антиромбоцитни лекови го зголемува ризикот од крварење.

Комбинации на лекови кои треба да се земат предвид

Циклоспорин, такролимус:

Постои ризик од адитивни нефротоксични ефекти, особено кај повозрасните пациенти.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

4.6.1 Бременост

Инхибицијата на простагландинската синтеза може негативно да влијае врз бременоста и/или ембрионалниот/ феталниот развој. Податоците од епидемиолошките испитувања укажуваат на зголемен ризик од губење на плодот, срцева малформација и гастросхиза, после употреба на инхибитор на простагландинската синтеза во рана бременост. Ризикот за срцева малформација бил зголемен од помалку од 1% на приближно 1,5%. Се претпоставува дека ризикот се зголемува со зголемување на дозата и времетраењето на терапијата. Забележано е дека кај животни употребата на инхибитор на простагландинската синтеза, резултира со зголемена загуба на пред и пост имплантацијата и ембрионално-фетална леталност. Дополнително, била забележана и зголемена појава на различни малформации, вклучително и кардиоваскуларни кај животни кои примиле инхибитор на простагландинската синтеза за време на органогенезата. Кетопрофен не треба да се дава за време на првото и второто тромесечје од бременоста, освен ако тоа е неопходно. Доколку кетопрофен се користи кај жени кои се обидуваат да забременат или за време на првото или второто тромесечје од бременоста, се препорачува што е можно пониска доза и краток третман.

За време на третото тромесечје од бременоста, инхибиторите на простагладинската синтеза може кај фетусот да предизвикаат:

-кардиопулмонарна токсичност (со предвременно затворање на ductus arteriosus и пулмонарна хипертензија);

-бубрежна дисфункција, која може да напредува до ренално нарушување со олиго-хидроамниоза;

Кај новороденчето и мајката на крајот од бременоста може да предизвикаат:

- можно пролонгирање на времето на крварење, анти-агрегациски ефект кој може да се јави дури и при употреба на ниски дози,

- инхибиција на контракциите на матката кое може да резултира со одложено или пролонгирано породување.

Поради тоа, употребата на кетопрофен е контраиндицирана за време на третото тромесечје од бременоста.

4.6.2 Доење

Нема достапни податоци за излучување на кетопрофен во мајчиното млеко. Употребата на кетопрофен не се препорачува кај доилки.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Пациентите треба да се предупредат за потенцијалот за поспаност, вртоглавица или конвулзии и да се советуваат да не возат или ракуваат со машини доколку овие симптоми се појават.

Пациентите треба да се предупредат за можните визуелни нарушувања. Доколку ги доживеат истите, не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Според честотата, несаканите дејства се класифицирани како:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непозната честота (зачестеноста не може да се одреди од расположивите податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: хеморагична анемија, леукопенија.

Непозната честота: агранулоцитоза, тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Непозната честота: анафилактични реакции (вклучително и шок).

Психијатриски нарушувања

Непозната честота: променето однесување.

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: главоболка, вртоглавица, поспаност.

Непозната честота: конвулзии.

Нарушувања на видот

Ретки: заматување на видот (видете дел 4.4).

Нарушувања на слухот и вестибуларниот апарат

Ретки: тинитус.

Срцеви нарушувања

Непозната честота: срцева слабост.

Васкуларни нарушувања

Непозната честота: хипертензија.

Респираторно-торакални и медиастинални нарушувања

Ретки: астма.

Непозната честота: бронхоспазма (особено кај пациенти со позната хиперсензитивност на ацетилсалицилна киселина и други НСАИЛ), ринитис.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: гадење, повраќање.

Помалку чести: констипација, дијареја, гастритис.

Ретки: стоматитис, пептичен улкус, колитис.

Непозната честота: гастроинтестинално крварење и перфорација, гастроинтестинална нелагодност, гастрична болка.

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: хепатитис, зголемени трансаминази, зголемен серумски билирубин како резултат на хепатитис.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: кожен раш, пруритис.

Непозната честота: фотосензитивност, алопеција, уртикарија, хронична уртикарија, ангиоедем, булозни реакции вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Непозната честота: акутно бубрежно оштетување, тубуло-интерстицијален нефритис, нефротски синдром, ретенција на вода и натриум со можна појава на едем, хиперкалемија (види дел. 4.4 и 4.5), органско бубрежно нарушување кое може да предизвика акутна бубрежна инсуфициенција: биле забележани изолирани случаи на акутна тубуларна некроза и ренална папиларна некроза.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација

Помалку чести: едем, локални реакции на местото на инјектирање како што се чувство на печење и/или болка на местото на инјектирање.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои нестероидни анти-инфламаторни лекови (особено при високи дози и при долготраен третман) може да биде поврзана со зголемен ризик од артериски и тромботски промени, на пример миокарден инфаркт или мозочен удар (види дел 4.4).

4.9 Предозирање

Кај возрасни, главните знаци на предозирање се главоболка, вртоглавица, поспаност, гадење, повраќање, диареа и абдоминална болка. При сериозна интоксикација била забележана појава на хипотензија, респираторна депресија и гастроинтестинално крварење.

Пациентите мора веднаш да бидат пренесени во болница за започнување на симптоматски третман.

Специфичен антидот не постои.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група

Нестероидни анти-инфламаторни лекови

АТС код: M01AE03 - кетопрофен

Механизам на дејство

Кетопрофен има инхибиторно дејство врз синтезата на простагландини и леукотриени со инхибирање на ензимот циклооксигеназа (најмалку два изо-ензими) циклооксигеназа-1 (COX-1) и циклооксигеназа-2 (COX-2) кои ја катализираат синтезата на простагландините во метаболизмот на арахидонската киселина.

Кетопрофен ги стабилизира лизозомалните мембрани *ин витро* и *ин vivo*, при високи концентрации *ин витро* има инхибиторно дејство врз синтезата на леукотриен и покажува антибрадикининска активност.

Механизмот на антипиретското дејство на кетопрофен не е познат, веројатно тој ја инхибира синтезата на простагландини во централниот нервен систем (најверојатно хипоталамус).

Кај некои жени, кетопрофен ги намалува симптомите на примарна дисменореа веројатно поради инхибиција на синтезата на простагландини и/или ефикасноста на простагландините.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Средните плазматски концентрации 5 минути после интравенската инфузија и 4 минути по завршување на администрацијата изнесуваат $26,4 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Биорасположивоста е 90%.

Кетопрофен администриран интрамускулно кај најголем број пациенти се појавува во крвта после 15 минути и најголемите плазматски концентрации ги достигнува после 2 часа од администрацијата. Биорасположивоста на кетопрофен инјекциите линеарно се зголемува со зголемување на дозата.

Дистрибуција

Кетопрофен е 99% врзан за плазматските протеини, примарно албумин. Неговиот волумен на дистрибуција во ткивата изнесува 0,1 до 0,2 L/kg. Кетопрофен навлегува во синовијалната течност. Три часа по администрацијата на 100 mg кетопрофен, неговата плазматска концентрација изнесува приближно $3 \mu\text{g/ml}$, а неговата концентрација во синовијалната течност е $1,5 \mu\text{g/ml}$. По девет часа, неговата плазматска концентрација изнесува приближно $0,3 \mu\text{g/ml}$ и концентрацијата во синовијалната течност е $0,8 \mu\text{g/ml}$. Ова значи дека кетопрофен полека

навлегува во синовијалната течност и исто така споро се елиминира од неа, додека неговата плазматска концентрација и понатаму се намалува.

“Steady-state” концентрациите на кетопрофен се постигнуваат по 24 часа од администрацијата на кетопрофен. Кај постари пациенти, “steady-state” концентрацијата изнесувала до 6,3 µg/ml и била постигната по 8,7 часа.

После еднократна интрамускулна доза од 100 mg кетопрофен, биле детектирани серумски концентрации на кетопрофен во серум и цереброспинална течност после 15 минути. Максималните плазматски концентрации на кетопрофен биле постигнати во тек на 2 часа (1.3 µg/ml).

Метаболизам и елиминација

Кетопрофен интензивно се метаболизира преку хепаталните микрозомални ензими. Тој е врзан за глукуронска киселина и се елиминира од телото во оваа форма. По перорална употреба, неговиот плазматски клиренс е 1,16 ml/min/kg. Поради брзиот метаболизам неговиот биолошки полуживот е само два часа. Бидејќи кетопрофен се метаболизира во хепарот, треба да се има во предвид дека при хепатална инсуфициенција можно е зголемување на неговиот полуживот како и акумулација.

Елиминација

До 80% од кетопрофенот се екскретира со урината, главно (над 90%) во форма на кетопрофен глукуронид, и приближно 10% се екскретира со фецесот. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, кетопрофен се елиминира поспоро и неговиот биолошки полуживот е продолжен за еден час. Кај пациенти со хепатална инсуфициенција, кетопрофен може да се акумулира во ткивата. Неговиот метаболизам и елиминација се поспори кај постарите. Ова е клинички значајно само кај пациенти со намалена бубрежна функција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Акутна токсичност

По орална администрација, ЛД₅₀ на кетопрофен кај глвци изнесува 360 mg/kg телесна тежина, кај стаорци 160 mg/kg и кај заморчиња 1300 mg/kg телесна тежина, соодветно. ЛД₅₀ на кетопрофен е неколку пати поголема од таа на индометацин.

Токсичност по повторени дози

На стаорци им биле дадени орално 2, 6, или 18 mg орален кетопрофен на килограм телесна тежина во тек на 4 недели. Од 6-тиот до 30-тиот ден, 10% од животните третирани со 18 mg/kg телесна тежина умреле и некои имале улцерации на интестиналната мукоза. Истата доза на кетопрофен предизвикала само интестинални улцерации кај кучиња, додека ниедно од нив не умрело. Меѓу животните кои примиле 6 mg индометацин на килограм телесна тежина, половина од нив умреле; сите животни кои примиле 18 mg/kg телесна тежина исто така умреле.

Во шест-месечна студија, на стаорци им биле дадени 3, 6 или 9 mg перорален кетопрофен на килограм телесна тежина на ден. По осмата

недела, 53% од машките стаорци кои примиле 6 mg/kg умреле, а 67% од машките и 20% од женските стаорци кои примиле 9 mg/kg исто така умреле. Меѓу животните кои примиле 9 mg/kg, плазматските концентрации на сите протеини се намалиле и се зголемиле тежините на слезината и хепарот. Хистопатолошките анализи на ткивата на преживеаните животни не покажале никакви карактеристични патолошки промени.

Карциногеност, мутагеност и дејство на фертилитет

Подолгите студии за токсичност кај глувци, кои орално примиле до 32 mg кетопрофен на килограм телесна тежина на ден, не покажале никакви карциногени дејства на овој лек. Исто така, Амес тестот не покажал никакви мутагени својства. Кетопрофен не влијае врз фертилитетот на машки стаорци, кои орално примиле до 9 mg/kg/ден. Кај женски стаорци кои примиле 6 mg или 9 mg кетопрофен на килограм телесна тежина на ден, бројот на вметнувања се намалил. Било откриено дека сперматогенезата е пореметена кај машки стаорци и кај кучиња. Намалување на тежината на тестисите била забележана кај кучиња и машки мајмуни кои примиле високи дози на кетопрофен.

Тератогеност

Никакви тератогени дејства или дејства на фетусот не биле демонстрирани кај глувци кои примиле до 12 mg кетопрофен/kg/ден, или кај стаорци кои примиле до 9 mg/kg/ден. Дозите на кетопрофен кои биле токсични за женски зајаци го оштетиле фетусот, но не биле тератогени.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Пропилен гликол, етанол (96%), бензил алкохол, натриум хидроксид (за рН прилагодување), вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Трамадол и кетопрофен не треба да се мешаат во исто шише бидејќи се формира преципитат.

Инфузионите шишиња треба да се завиткаат во црна хартија или алуминиумска фолија бидејќи кетопрофенот е осетлив на светлина.

6.3 Рок на употреба

3 години.

Лекот не смее да се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Лекот се чува на места недостапни за деца.

Лекот се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Кутија со 10 ампули (ампула од 2 ml)

6.6 Упатство за употреба/ракување

Кетонал растворот за инјекции треба да се употребува само во болнички услови.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-2626/09

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

12.06.1995 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2014