

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20200225
Разрешение №	61977, 22-03-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетопрофен Софарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор
Ketoprofen Sopharma 100 mg/2 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml инжекционен разтвор се съдържат 50 mg от активното вещество кетопрофен (*ketoprofen*).

Всяка ампула от 2 ml инжекционен разтвор съдържа 100 mg от активното вещество кетопрофен (*ketoprofen*).

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор, практически свободен от частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Показанията за употреба на Кетопрофен Софарма са:

Болка:

- постоперативни болки;
- болезнена менструация;
- болка в резултат на костни туморни метастази;
- посттравматична болка;
- епизод на бъбречна колика.

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

Дозировка

Възрастни и юноши над 15 години



Препоръчителната **интрамускулна** доза е 100 mg един или два пъти дневно. Ако е необходимо, лечението може да се съпроводи от перорална, ректална или трансдермална терапия.

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

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

Възникването на нежелани лекарствени реакции може да се сведе до минимум с използването на най-ниската ефективна доза за възможно най-краткото време, необходимо за облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4).

Максималната дневна доза е 200 mg кетопрофен (за всички дозови форми). 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).

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст са изложени на повишен риск от тежки последици на нежелани реакции.

При необходимост се използва най-ниската доза и пациентът се проследява за стомашно-чревна кървене за 4 седмици след започване на терапията.

Педиатрична популация

Не се прилага и няма установена дозировка.

Начин на приложение

За парентерална употреба.

Предупреждение:

Не смесвайте трамадол и кетопрофен в една и съща банка, тъй като се образува преципитат.

Банките за инфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като кетопрофен е чувствителен към светлина.

Интрамускулно приложение

Кетопрофен Софарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор се инжектира бавно, дълбоко интраглютеално, след предварителна аспирация.

Поради възможната поява на анафилактични реакции до алергичен шок, трябва да се спазва време за наблюдение най-малко 1 час след инжектирането на Кетопрофен Софарма. Пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от тази мярка.

В случай на протезирана тазобедрена става, инжектирането трябва да се извърши от другата страна.

Продължителност на приложение

Лекуващият лекар взема решение за продължителността на приложението.

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кетопрофен е противопоказан:

- при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност, проявяваща се с бронхоспазм, астматични пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции, индуцирани от кетопрофен, ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства;
- при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- при пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кървене, както и при пациенти с анамнеза за кървене, улцерация или перфорация от страна на стомашно-чревния тракт);
- при пациенти с мозъчно-съдов кръвоизлив или друг активен кръвоизлив;
- при пациенти, които са склонни към кръвоизливи;
- при пациенти с нарушения в хемостазата или провеждано антикоагулантно лечение;
- хеморагична диатеза;
- при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност;
- при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност;
- през последния триместър на бременността (вж. точка 4.6).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишено внимание се изисква и при пациенти, получаващи медикаменти, способни да увеличат риска от язви или кръвоизлив като перорални кортикостероиди, орални антикоагуланти (напр. варфарин), селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs), тромбоцитните антиагреганти (напр. ацетилсалицилова киселина и никорандил) (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва съвместното приложение на кетопрофен с други НСПВС, включително и селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX2-инхибитори).

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

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация и перфорация:

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

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

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



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

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се срещат по-често нежелани лекарствени реакции вследствие на терапия с НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, дори с фатален изход (вж. точка 4.2).

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

Клинични проучвания и епидемиологични данни сочат, че използването на някои НСПВС, несъдържащи ацетилсалицилова киселина (особено във високи дози и при продължително приложение), може да бъде свързано с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или мозъчен инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при употребата на кетопрофен.

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

При пациенти с активна пептична язва или с анамнеза 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 при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), поради възможна ексацербация (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

При пациенти с нарушена чернодробна функция или налично чернодробно заболяване, особено при едно продължително лечение, трябва да бъдат редовно контролирани трансаминазите.



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

Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

Кетопрофен може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавяне на започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония придобита в обществото, както и при бактериалните усложнения на варицела. Когато кетопрофен се прилага за лечение на повишена температура или за облекчаване на болката във връзка с инфекция, се препоръчва наблюдение на инфекцията. При извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар ако симптомите персистират или се влошават.

Хиперкалиемия

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

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

Прилагането на НСПВС може да повлияе фертилитета и употребата им при жени в репродуктивна възраст, желаещи да забременеят, не се препоръчва. При жени с репродуктивни затруднения или такива, които провеждат изследвания за стерилност, трябва да се обсъди преустановяване на лечение с НСПВС.

Кетопрофен може да се прилага и в комбинация с морфинови производни при силна болка.

Това лекарство съдържа 50 mg бензилов алкохол във всяка ампула от 2 ml, които са еквивалентни на 25 mg/ml. Може да причини алергични реакции.

Трябва да се потърси консултация с лекар или фармацевт при бременни или кърмещи жени, защото бензилов алкохол в голямо количество може да се натрупа в организма и може да причини метаболитна ацидоза.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват или са противопоказани

Не се препоръчва едновременното приложение на кетопрофен със следните лекарствени продукти

Други НСПВС (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 – COX-2) и салицилати във високи дози: поради повишен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.

Антикоагуланти: повишен риск от кървене:

- хепарин;
- антагонисти на витамин К (напр. варфарин);
- инхибитори на тромбоцитната агрегация (напр. тиклопидин, клопидогрел);
- инхибитори на тромбин (напр. дабигатран);
- директни инхибитори на фактор Ха (напр. аписабан, ривароксабан, едоксабан).

Ако едновременната употреба не може да се избегне, пациентът трябва да бъде проследяван с повишено внимание.

Литий: поради риск от повишаване на плазмените нива на литий, които могат да достигнат токсични стойности заради намалената му бъбречна екскреция. Когато е необходимо, плазмените нива на литий трябва да се контролират внимателно и да се коригират по време на и след терапия с НСПВС.



Метотрексат в дози, по-високи от 15 mg/седмично: поради повишен риск от хематологична токсичност на метотрексат, особено когато е прилаган във високи дози (> 15 mg/седмично), дължащо се вероятно на изместване на свързания с плазмените белтъци метотрексат и на намаления му бъбречен клирънс. Необходимо е да изминат поне 12 часа между приема на кетопрофен и прилагането на метотрексат.

Комбинации, които изискват 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. точка 4.4).

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-антагонисти

При пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа 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 старческа възраст, контролът трябва да се осъществява по-често.

Кортикостероиди

Едновременното приложение увеличава риска от стомашно-чревни улцерации и хеморагии (вж. точка 4.4).

Тенофовир

Едновременната употреба на тенофовир дизопроксил (като фумарат) и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Никорандил

Едновременният прием на никорандил и НСПВС може да увеличи риска от сериозни усложнения като стомашно-чревна улцерация, перфорация и хеморагия.

Сърдечни гликозиди

Не е доказано фармакокинетично взаимодействие между кетопрофен и дигоксин. Препоръчва се внимание, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като НСПВС могат да намалят бъбречната функция и да намалят бъбречния клирънс на сърдечните гликозиди.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Антихипертензивни средства (бета-блокери, АСЕ-инхибитори, диуретици)

Риск от намаление на антихипертензивния ефект (поради инхибиране на съдоразширяващите простагландини от НСПВС).

Тромболитици

Повишен риск от кървене.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs)

Увеличен риск от гастро-интестинална хеморагия (вж. точка 4.4).

Риск, свързан с хиперкалиемия:



Повишен риск от поява на хиперкалиемия може да се наблюдава при едновременното приложение на кетопрофен с някои лекарствени продукти като калиеви соли; калий-съхраняващи диуретици; АСЕ-инхибитори; ангиотензин II-антагонисти; други НСПВС; хепарини (ниско-молекулни или нефракционирани); имunosупресори, напр. *циклоспорин* или *такролимус*, *триметоприм*. Появата на хиперкалиемия може да зависи от наличието на ко-фактор. Рискът е особено висок при калий-съхраняващи диуретици, особено ако се използват повече от един заедно или ако се прилагат заедно с калиеви соли, докато едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и НСПВС представлява по-малък риск, стига да се спазват препоръчителните предпазни мерки.

За да се определят рисковете и предпазните мерки, които са валидни за хиперкалемичните вещества, трябва да се вземат предвид взаимодействията, специфични за всяко вещество. Въпреки че не са описани специфични взаимодействия по отношение на рисковете за определени вещества, като триметоприм, тези вещества все още могат да се разглеждат като стимулиращи фактори в комбинация с други лекарствени продукти.

Риск, свързан с антиагрегантното действие върху тромбоцитите:

Няколко субстанции влизат във взаимодействие поради своя антиагрегантен ефект: тирофибан, епифибатид, абциксимаб и илопрост. Употребата на няколко тромбоцитни антиагреганта увеличава риска от кръвене (вж. точка 4.4).

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на синтеза на простагландини може да има неблагоприятен ефект върху бременността и/или върху ембрионалното или фетално развитие. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастрошкизис след употребата на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност.

Абсолютният риск от сърдечни малформации е увеличен от $\leq 1\%$ до около 1,5%.

Счита се, че рискът се увеличава с повишаване на дозата и удължаване на продължителността на терапията. При животни е показано, че прилагането на инхибитор на простагландиновата синтеза води до увеличена загуба преди и след имплантацията и на ембриофетална смъртност. Освен това, има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови при животни, получаващи инхибитор на простагландиновата синтеза по време на периода на органогенезата.

От 20-та седмица на бременността нататък, употребата на кетопрофен може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. През първия и втория триместър на бременността кетопрофен трябва да се предписва само ако е абсолютно необходимо. Ако кетопрофен се използва при жени, които се опитват да забременеят или по време на първия и втория триместър на бременността, 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-та гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Кетопрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

По време на третия триместър:

Всички инхибитори на простагландиновата синтеза, включително кетопрофен, могат да причинят на фетуса следното:

- кардио-пулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus, botalli и белодробна хипертония);



- ренална дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион (вж. по-горе);
- а едновременно на майката и плода в края на бременността и на новороденото:
- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - инхибиране на маточните контракции и впоследствие забавено или продължително раждане.

Поради това употребата на кетопрофен през третия триместър на бременността е противопоказана (вж. точки 4.3. и 5.3).

Кърмене

Няма данни за излъчването на кетопрофен в кърмата. Поради това той не се препоръчва при кърмачки.

Фертилитет

Употребата на НСПВС може да повлияе на фертилитета при жени и затова не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от сънливост, умора, замаяност, зрителни нарушения или конвулсии. Те могат да променят способността им за реакция и да влошат способността им да шофират и да работят с машини. Препоръчва се да не шофират и да избягват работа с машини, ако се появи някой от тези симптоми.

Ако се появят зрителни нарушения, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системата орган клас и в зависимост от честотата им, като се прилага следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения;

Редки: хеморагична анемия.

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции, включително шок.

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Психични нарушения

С неизвестна честота: нарушения на настроението, обърканост.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност;

Нечести: сънливост;

С неизвестна честота: конвулсии, вертиго, асептичен менингит.

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение (вж. точка 4.4).



Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус.

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота: сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринити, бронхоспазъм (особено при алергия към ацетилсалицилова киселина и другите НСПВС);

Редки: астма.

Стомашно-чревни нарушения

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

Чести: гадене, коремни болки, диария, констипация, повръщане и стоматит;

Нечести: гастрит;

Редки: пептична язва;

Много редки: колит, гастро-интестинална хеморагия и перфорация;

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

Хепато-билиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожни обриви;

Нечести: пруритус, алоpecia, уртикария;

Редки: фоточувствителност;

Много редки: булозни ерупции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell), остра генерализирана екзантематна пустулоза;

С неизвестна честота: влошаване на хронична уртикария, ангиоедем.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

Възможна е органична бъбречна увреда, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност: съобщават се отделни случаи на тубулна некроза и ренална папиларна некроза.

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

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

Нечести: едем;

С неизвестна честота: болка и усещане за парене на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, включващи дерматит, известен като синдром на Николай-Амари. Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че използването на НСПВС (особено във високи дози и при продължителна употреба) може да бъде свързано с



повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт) (вж. точка 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

Симптоми на предозиране

При възрастни пациенти основните признаци на предозиране са главоболие, световъртеж, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, диария, коремни болки. В случай на тежка интоксикация се наблюдават хипотония, потискане на дишането и стомашно-чревни кръвоизливи.

Терапевтични мерки

Не съществува специфичен антидот.

Пациентът трябва незабавно да бъде приет в специализирана болница, където да се започне симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни и антиревматични средства, Производни на пропионовата киселина
АТС код: M01AE03

Механизъм на действие

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Кетопрофен е 99% свързан с плазмените протеини, главно с албумина. Неговият разпределение в тъканите е 0,1-0,2 l/kg. Кетопрофен прониква в синовиалната течност.



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. 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. 15 минути след еднократна интрамускулна доза от 100 mg кетопрофен са регистрирани концентрации в серума и цереброспиналната течност. Максимални плазмени концентрации на кетопрофен се достигат след 2 часа (1,3 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 биологичният 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 биологичният му полуживот се удължава с 1 час. При пациенти с чернодробна недостатъчност кетопрофен може да кумулира в тъканите. Метаболизмът и елиминирането на кетопрофен са по-бавни при хора в старческа възраст. Този факт има клинично значение само при пациенти с намалена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност от еднократната доза

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 индометацин, 50% от животните са умрели при доза от 6 mg индометацин на килограм телесно тегло, а при доза от 18 mg/kg съответно всички животни са умрели.

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

Канцерогенност, мутагенност, влияние върху фертилитета

Изследванията при мишки за хронична токсичност при перорално приложение (до 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

Аргинин
Бензилов алкохол
Лимонена киселина монохидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Кетопрофен Софарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор е съвместим с 0,9% разтвор на натриев хлорид, Рингеров разтвор и 5% разтвор на глюкоза.

6.3 Срок на годност

2 години.

След отваряне на ампулата лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Този медицински продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт е дозиран в ампули от кафяво стъкло с вместимост 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата. На всяка ампула има самозалепващ се етикет.

Кутия с 1, 5, 10, 50 или 100 ампули.

1 (една), 5 (пет) или 10 (десет) ампули са опаковани в блистер от PVC фолио.

1 (един), 5 (пет) или 10 (десет) блистера и листовка с инструкции за употреба са поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Софарма АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20200225

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

Дата на първо разрешаване: 26.11.2020 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2022 г.

