

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETONAL 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).
1 ampułka (2 ml) zawiera 100 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny roztwór bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych.

Wskazania do podawania domięśniowego:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- choroba zwyrodnieniowa stawów
- bóle o umiarkowanym nasileniu

Wskazania do podawania dożylnego:

- bóle po zabiegach chirurgicznych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie:

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat

Podanie domięśniowe:

1 ampułka (100 mg ketoprofenu) jeden lub dwa razy na dobę.

W razie potrzeby leczenie pozajelitowe może być uzupełnione leczeniem doustnym lub przezskórnym.

Podanie dożylnie

Ketoprofen w infuzji dożylniej można podawać jedynie w warunkach szpitalnych. Infuzję należy podawać w ciągu ½ do 1 godziny, przez maksymalnie 48 godzin. Maksymalna dawka ketoprofenu wynosi 200 mg na dobę.

Infuzja krótkotrwała

Zawartość 1 do 2 ampulek (100 mg do 200 mg ketoprofenu) należy uzupełnić do 100 ml 0,9% roztworem chlorku sodu i podawać w ciągu ½ do 1 godziny. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę.

Infuzja ciągła

Zawartość 1 do 2 ampulek (100 mg do 200 mg ketoprofenu) należy uzupełnić do 500 ml płynem infuzyjnym (0,9% roztwór chlorku sodu, mleczanowy roztwór Ringera, 5% roztwór glukozy) i podawać w ciągu 8 godzin. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę.

Ketoprofen można podawać jednocześnie z lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym. Roztwór można mieszać w tej samej butelce z morfiną: 10 mg do 20 mg morfiny i 100 mg do 200 mg ketoprofenu rozcieńczyć w 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub mleczanowego roztworu Ringera. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Podawanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową ketoprofenu wynosi 200 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg na dobę należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie ketoprofenem należy z zasady rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki i kontynuować terapię najmniejszą dawką skuteczną.

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko ciężkich skutków działań niepożądanych jest większe.

Uwaga

- Nie wolno mieszać w tej samej butelce roztworu tramadolu i ketoprofenu ze względu na możliwość wytrącenia osadu.
- Butelki do infuzji należy owijać czarnym papierem lub folią aluminiową, gdyż ketoprofen jest wrażliwy na światło.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub innego rodzaju reakcje alergiczne wywołane podaniem ketoprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- u pacjentów z nadwrażliwością na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego;
- w trzecim trymestrze ciąży;
- w następujących przypadkach:
 - ciężka niewydolność serca
 - czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy i (lub) krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owróżnienia lub krwawienia)
 - skłonność do krwawień
 - ciężka niewydolność wątroby
 - ciężka niewydolność nerek

Stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane w przypadkach krwawienia mózgowego lub jakiegokolwiek czynnego krwawienia.

Domięśniowe podawanie ketoprofenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami hemostazy lub otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe.

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Ketonal z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Podawanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja: W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), które mogą występować w dowolnym momencie leczenia, również bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nieprawidłowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem.

Pewne dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie ketoprofenu, podobnie jak niektórych innych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach), może wiązać się z dużym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy (patrz również punkty 4.2 i 4.3).

Jeśli u pacjentów otrzymujących ketoprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, leczenie należy przerwać.

Ciężkie reakcje skórne (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki, były bardzo rzadko opisywane w związku z zastosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia takich reakcji

jest prawdopodobnie największe w początkowym okresie leczenia – w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości ketoprofenu należy odstawić.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Środki ostrożności

Pacjenci z chorobą wrzodową czynną lub w wywiadzie

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z niewydolnością serca, marskością i nerczycą, z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów otrzymujących leki moczopędne, pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią, pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli są w podeszłym wieku, konieczne jest uważne kontrolowanie ilości wydalanego moczu i czynności nerek na początku leczenia. Podanie tym pacjentom ketoprofenu może spowodować zmniejszenie perfuzji nerek na skutek hamowania syntezy prostaglandyn i prowadzić do dekompensacji czynności nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) lekką do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż podczas leczenia NLPZ opisywano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen może maskować objawy rozwijającego się zakażenia (takie jak gorączka) na skutek swoich przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych właściwości.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub z chorobami wątroby w wywiadzie należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia.

U pacjentów z astmą oskrzelową, współistniejącą z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa częściej niż u innych osób mogą występować reakcje alergiczne na kwas acetylosalicylowy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podanie produktu Ketonal może wywołać napad astmy lub skurcz oskrzeli, zwłaszcza u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ (patrz punkt 4.3).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego: względne ryzyko jest większe u pacjentów z małą masą ciała. Jeśli wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub powstanie wrzód, leczenie należy natychmiast przerwać.

Podczas długotrwałego leczenia należy badać morfologię krwi oraz czynność wątroby i nerek.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min (0,33 ml/s), należy dostosować dawkę ketoprofenu.

Hiperkaliemia:

U pacjentów z cukrzycą lub przyjmujących jednocześnie leki oszczędzające potas może się nasilić hiperkaliemia (patrz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). W takich warunkach konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia potasu.

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami hemostazy, hemofilią, chorobą von Willebranda, ciężką trombocytopenią i niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny i heparyny, zwłaszcza heparyny niskocząsteczkowe).

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym stosowanie produktu Ketonal należy przerwać.

Produkt Ketonal podawany dożylnie:

W razie silnego bólu ketoprofen można stosować w skojarzeniu z pochodnymi morfiny.

Wpływ na płodność kobiet

Stosowanie NLPZ, w tym ketoprofenu, może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Ketonal.

Ketonal zawiera 12,3% (v/v) etanolu. Każda dawka 2 ml zawiera 0,2 g etanolu, co może być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową. Informację tę należy również uwzględnić u pacjentów z uszkodzeniem mózgu lub chorobami mózgu, u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią, a także u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ketoprofen wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza. Może wypierać z miejsc wiążących inne stosowane jednocześnie leki, które wiążą się z białkami (np. leki przeciwzakrzepowe, sulfonamidy, hydantoinę). Może być konieczne dostosowanie dawek tych leków, aby uniknąć zwiększonego stężenia w osoczu.

Leczenie skojarzone nie jest zalecane:

Inne NLPZ (w tym z selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i duże dawki salicylanów: Zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego i krwawienia.

Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna) i inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, kłopidogrel):

NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych. Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Lit:

Ryzyko zwiększenia stężenia litu w osoczu, niekiedy do wartości toksycznych, na skutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego. W razie konieczności należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i dostosowywać jego dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia NLPZ.

Metotreksat w dawkach większych niż 15 mg/tydzień:

Jednoczesne stosowanie metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) i NLPZ, w tym ketoprofenu, powodowało ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie. Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej metotreksatu, zwłaszcza stosowanego w dużych dawkach (>15 mg/tydzień), prawdopodobnie na skutek wypierania metotreksatu z miejsc wiążących z białkami i zmniejszonego klirensu nerkowego.

Należy zachować co najmniej 12-godzinną przerwę między odstawieniem lub rozpoczęciem stosowania ketoprofenu a podaniem metotreksatu.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności:

Leki moczopędne:

Ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych.

Leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ.

U pacjentów (zwłaszcza odwodnionych) otrzymujących leki moczopędne istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek wtórnej do zmniejszonej perfuzji w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn. Pacjentów takich należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i na początku leczenia kontrolować u nich czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) skojarzone stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leku hamującego aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień:

W pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia należy raz w tygodniu kontrolować pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w razie stwierdzenia jakichkolwiek zmian czynności nerek lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.

Skojarzone leczenie do rozważenia:

Leki przeciwnadciśnieniowe (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne):

Zmniejszenie skuteczności działania ketoprofenu (beta-adrenolityki).

Ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

Leki trombolityczne:

Zwiększone ryzyko krwawienia (w tym z przewodu pokarmowego).

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna, takrolimus:

Ryzyko dodatkowego działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Ryzyko związane z hiperkaliemią

Niektóre produkty lecznicze lub klasy leków mogą wywoływać hiperkaliemię, np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory receptora angiotensyny II, NLPZ, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym. Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od współistnienia innych czynników. Ryzyko jest większe, gdy wymienione wyżej leki podawane są jednocześnie.

Ryzyko związane z działaniem przeciwplatekowym

Niektóre substancje wchodzi w interakcje z ketoprofenem na skutek swojego działania przeciwplatekowego: tyrofiban, eptifibatyd, abcyksymab i iloprost. Stosowanie niektórych leków przeciwplatekowych zwiększa ryzyko krwawienia.

Ketoprofen nasila działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny).

Glikozydy naparstnicy: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać filtrację nerkową i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.

Mifepryston: NLPZ mogą osłabić działanie mifeprystonu. Po podaniu mifeprystonu należy odczekać 8 do 12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu.

Antybiotyki z grupy chinolonów: w przypadku jednoczesnego stosowania z NLPZ istnieje zwiększone ryzyko drgawek.

Ketoprofen może zmniejszyć skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia i rozwoju wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit. Bezwzględne ryzyko wad dotyczących układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę przed- i poimplantacyjną zarodków oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto stwierdzono, że podawanie zwierzętom inhibitora syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zwiększa częstość rozwoju różnych wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Ketoprofenu nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen stosowany jest u kobiet usiłujących zajść w ciążę lub kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, lek należy podawać w możliwie najmniejszej dawce przez możliwie najkrótszy czas.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w trzecim trymestrze ciąży mogą narazić płód na:

- toksyczne działanie na układ sercowy i płucny (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem; przyjmowane pod koniec ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:
- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek ketoprofenu;
- zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnienia lub przedłużenia porodu.

Z tego względu stosowanie ketoprofenu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania ketoprofenu do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec o wpływie niesteroidowych leków przeciwzapalnych na ośrodkowy układ nerwowy i możliwości wystąpienia zawrotów głowy, senności, drgawek i zaburzeń widzenia. Pacjenci, u których wystąpią opisane objawy, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru), patrz punkt 4.4.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u dorosłych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, hemoliza, plamica

Rzadko: niedokrwistość pokrwotoczna, leukopenia

Częstość nieznana: agranulocytoza, małopłytkowość

Ketoprofen w dużych dawkach może hamować agregację płytek krwi, wydłużając w ten sposób czas krwawienia oraz powodować krwawienie z nosa i skłonność do powstawania siniaków.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”).

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs)

Reaktywność dróg oddechowych obejmuje astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, nerwowość, koszmary senne, senność.

Rzadko: majaczenie z omamami wzrokowymi i słuchowymi, zaburzenia orientacji i zaburzenia mowy.

Częstość nieznana: zmiany nastroju

Zaburzenia układu nerwowego

Często: astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, osłabienie, parestezje

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, senność

Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek rzekomego guza mózgu

Częstość nieznana: drgawki

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko: opisano jeden przypadek zapalenia spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca

Często: obrzęki

Częstość nieznana: niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: krwioplucie, duszność, zapalenie gardła, lub obrzęk krtani (objawy reakcji anafilaktycznej)

Rzadko: astma oskrzelowa

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

Często: nudności, jadłowstręt, wymioty

Niezbyt często: zaparcie, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka i (lub) dwunastnicy

Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy, nawrót wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatia z perforacją, owrzodzeniem lub zwichnięciami. Enteropatia może występować z niewielkim krwawieniem lub utratą białka.
Opisano jeden przypadek perforacji okrężnicy u kobiety w podeszłym wieku.
Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja (niekiedy zakończone zgonem)

Notowano również przypadki uczucia dyskomfortu żołądkowo-jelitowego i bólu żołądka.
Owrzodzenie, krwawienie lub perforacja może wystąpić u 1% pacjentów po 3 do 6 miesięcy leczenia lub u 2% do 4% pacjentów po roku stosowania NLPZ.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy na skutek zapalenia wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, łysienie, świąd, wyprysk, wysypka plamicopodobna, nadmierne pocenie się, złuszczone zapalenie skóry
Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, łysienie, pokrzywka, zaostrzenie przewlekłej pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy

Notowano również zatrzymanie wody/sodu (z możliwością obrzęku) i hiperkaliemię (patrz punkty 4.4 i 4.5), a także organiczne uszkodzenie nerek, które mogło prowadzić do ostrej niewydolności nerek, pojedyncze przypadki ostrej martwicy kanalików nerkowych i martwicy brodawek nerkowych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: krwotok miesięczkowy lub obfite nieregularne miesiączkowanie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości granicznych
Niezbyt często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT), hiperkaliemia.
Ketoprofen zmniejsza agregację płytek krwi i powoduje w ten sposób wydłużenie czasu krwawienia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, uczucie zmęczenia W miejscu podania może wystąpić uczucie pieczenia i (lub) ból.

4.9 Przedawkowanie

U dorosłych głównymi objawami przedawkowania są ból głowy, zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha. W przypadku ciężkiego zatrucia pacjenta należy natychmiast przetransportować na wyspecjalizowany oddział szpitalny w celu leczenia objawowego.
Nie ma specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego.
Kod ATC: M01AE03

Mechanizm działania

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwreumatycznym o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazano, że hamuje on syntezę prostaglandyn i leukotrienów poprzez blokowanie enzymu cyklooksigenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksigenazy-1 COX 1 oraz cyklooksigenazy-2 COX 2), która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego.

Ketoprofen stabilizuje *in vitro* i *in vivo* błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz hamuje aktywność bradykinin.

Nieznany jest mechanizm przeciwgorączkowego działania ketoprofenu. Prawdopodobnie hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (najpewniej w podwzgórzu).

U niektórych kobiet ketoprofen łagodzi objawy samoistnego bolesnego miesiączkowania, prawdopodobnie na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn i (lub) ich aktywności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnie stężenie ketoprofenu w osoczu po upływie 5 minut od wlewu dożylnego i 4 minut po zakończeniu podawania wynosi $26,4 \pm 5,4$ mikrogramów/ml. Biodostępność wynosi 90%.

Dystrybucja

Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji tkankowej wynosi od 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego. Po 3 godzinach od podania ketoprofenu w dawce 100 mg jego stężenie w osoczu wynosi około 3 µg/ml, a w płynie stawowym 1,5 µg/ml. Po 9 godzinach stężenia te wynoszą, odpowiednio, 0,3 µg/ml i 0,8 µg/ml. Oznacza to, że ketoprofen powoli przenika do płynu maziowego i powoli jest z niego usuwany, podczas gdy jego stężenie w osoczu zmniejsza się w dalszym ciągu. Stężenia ketoprofenu w stanie równowagi uzyskuje się po 24 godzinach od podania. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie w stanie równowagi (6,3 µg/ml) osiągnięte było po upływie 8,7 godziny.

Po 15 minutach od domięśniowego podania ketoprofenu w pojedynczej dawce 100 mg lek wykrywano w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Ketoprofen osiągał największe stężenie w osoczu (1,3 µg/ml) w ciągu 2 godzin po podaniu.

Metabolizm i wydalanie

Ketoprofen jest intensywnie metabolizowany przez wątrobowe enzymy mikrosomalne. Wiąże się z kwasem glukuronowym i usuwany jest z organizmu w postaci sprzężonej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,16 ml/min/kg. Ze względu na szybki metabolizm, okres półtrwania wynosi zaledwie 2 godziny. Do 80% dawki ketoprofenu wydala się w moczu, głównie (ponad 90%) w postaci glukuronidu ketoprofenu. Około 10 % wydalane jest z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek ketoprofen wydalanym jest wolniej, a jego okres półtrwania jest wydłużony o 1 godzinę. U pacjentów z niewydolnością wątroby ketoprofen może gromadzić się w tkankach. Metabolizm i wydalanie leku zachodzą wolniej u osób w podeszłym wieku, ma to jednak znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Wartość LD₅₀ dla ketoprofenu po podaniu doustnym wynosi u myszy 360 mg/kg mc., u szczurów 160 mg/kg mc., a u świnek morskich 1300 mg/kg mc. Wartość LD₅₀ dla ketoprofenu jest wielokrotnie większa niż dla indometacyny.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Ketoprofen w dawce 2 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 18 mg/kg mc. podawano doustnie szczurom przez 4 tygodnie. Spośród zwierząt, którym podawano ketoprofen w dawce 18 mg/kg mc. 10 % padło lub zostało uśmierconych ze względów etycznych pomiędzy 6. a 30. dniem badania. U niektórych szczurów wystąpiło owrzodzenie żołądka.

U psów, które otrzymywały ketoprofen w tej dawce, obserwowano jedynie wystąpienie owrzodzenia żołądka, ale wszystkie zwierzęta przeżyły. Zastosowanie indometacyny w dawce 6 mg/kg mc. spowodowało, że 50% zwierząt padło lub zostało uśmierconych, a po dawce 18 mg/kg mc. padły lub zostały uśmiercone wszystkie zwierzęta.

W trwającym 6 miesięcy badaniu szczurom podawano ketoprofen w dawce 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 9 mg/kg mc. Po 8 tygodniach padło lub zostało uśmierconych 53% samców szczurów otrzymujących dawkę 6 mg/kg mc. oraz 67% samców i 20% samic szczurów otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc.

U zwierząt otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. zmniejszyło się stężenie białka w osoczu, stwierdzono również zwiększenie masy śledziony i wątroby. Nie odnotowano istotnych zmian w badaniu histopatologicznym tkanek zwierząt, które przeżyły eksperyment.

Rakotwórczość, genotoksyczność, toksyczny wpływ na rozród

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u myszy (do 32 mg/kg mc. na dobę) nie wykazały rakotwórczego działania ketoprofenu. Ketoprofen nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames. Podawanie ketoprofenu samcom szczurów (dawki do 9 mg/kg mc. na dobę) nie miało istotnego wpływu na zdolność reprodukcji. U samic szczurów, którym podawano 6 mg/kg mc. do 9 mg/kg mc. na dobę stwierdzano zmniejszenie liczby miejsc implantacji. U samców szczurów i psów nastąpiło zahamowanie spermatogenezy. U psów i samców małą podanie ketoprofenu w dużych dawkach spowodowało zmniejszenie masy jąder.

Teratogeność

U myszy, którym podawano ketoprofen w dawce do 12 mg/kg mc. na dobę oraz u szczurów otrzymujących dawkę do 9 mg/kg mc. na dobę nie obserwowano działania teratogennego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Etanol
Alkohol benzylowy
Sodu wodorotlenek
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno łączyć w tej samej butelce roztworu ketoprofenu i tramadolu ze względu na wytrącanie się osadu.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z oranżowego szkła w tekturowym pudełku, zawierające 2 ml roztworu.
Wielkość opakowań: 5, 10, 50 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6595

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13.03.1996/30.03.2001/15.03.2006/09.03.2007/11.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO