

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ketonal 100 mg/2 ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé 2 ml injekčného roztoku (1 ampulka) obsahujú 100 mg ketoprofenu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 8,8 mg sodíka v 2 ml injekčného roztoku (1 ampulka).

Tento liek obsahuje 12,3 obj. % etanolu (alkohol), t.j. až do 215 mg na dávku (2 ml, 1 ampulka), čo zodpovedá 100 mg/ml.

Tento liek obsahuje 860 mg propylénglykolu v 2 ml injekčného roztoku (1 ampulke), čo zodpovedá 400 mg/ml.

Tento liek obsahuje 43 mg benzylalkoholu v 2 ml injekčného roztoku (1 ampulke), čo zodpovedá 20 mg/ml.

(pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Popis: bezfarebný až mierne nažltlý číry roztok, takmer bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ketopropfen je nesteroidné antireumatické liečivo s protizápalovým, analgetickým a antipyretickým účinkom. Je určený na zmiernenie niektorých symptómov bolesti a na liečbu zápalových, degeneratívnych a metabolických reumatických ochorení.

Ketonal 100 mg/2 ml injekčný roztok sa používa pri nasledujúcich indikáciách:

Bolesť:

- pooperačná bolesť
- bolestivá menštruácia
- bolesť kostí pri metastázach tumoru
- posttraumatická bolesť

Reumatické ochorenia:

- reumatoidná artritída
- séronegatívna spondylartritída (ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída, reaktívna artritída)
- dna, pseudodna
- osteoartritída
- extraartikulárny reumatizmus (tendinitída, burzitída, kapsulitída ramena)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Maximálna denná dávka je 200 mg. Pred začiatkom liečby dávkou 200 mg denne je potrebné starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu liečby. Neodporúča sa podávať dávky vyššie ako je maximálna denná dávka (pozri tiež časť 4.4).

Dospelí a dospelievajúci starší ako 15 rokov

Intramuskulárne použitie

Odporúčané intramuskulárne dávkovanie je jedna ampulka (100 mg) jeden až dvakrát denne. Ak je to potrebné, liečba sa môže doplniť perorálnou, rektálnou alebo transdermalnou terapiou.

Intravenózna infúzia

Infúzia Ketonalu sa má aplikovať len v nemocničnom zariadení. Infúzia sa má aplikovať 30 minút až 1 hodinu a maximálne 48 hodín.

Intermitentná intravenózna infúzia

100 až 200 mg ketoprofenu sa pridá do 100 ml fyziologického roztoku a aplikuje sa ½ až 1 hodinu. Opakovať sa môže každých 8 hodín.

Kontinuálna intravenózna infúzia

100 až 200 mg ketoprofenu sa pridá do 500 ml infúzneho roztoku (fyziologický roztok, Ringerov roztok s laktátom sodným, glukóza) a podáva sa 8 hodín. Opakovať sa môže v 8 hodinových intervaloch.

Ketopropfen sa môže kombinovať s centrálnymi pôsobiacimi analgetikami; môže sa v tej istej fľaši miešať s morfinom: 10-20 mg morfinu a 100-200 mg ketoprofenu sa pridajú do 500 ml fyziologického roztoku alebo Ringerovho roztoku s laktátom sodným. Podávanie sa môže opakovať v 8 hodinových intervaloch.

Starší pacienti

U starších pacientov je zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

U starších pacientov sa vo všeobecnosti odporúča, aby sa liečba začala nižšou dávkou dávkovacieho rozpätia a pokračovala najnižšou účinnou dávkou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 0,33 ml/s (20 ml/min) je treba znížiť dávku ketoprofenu.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je použitie ketoprofenu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s chronickým ochorením pečene so zníženými hladinami sérového albumínu je treba znížiť dávku ketoprofenu.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je použitie ketoprofenu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Upozornenie

Ketoprofén sa nesmie miešať v tej istej fľaši s tramadolom, pretože sa tvoria precipitáty. Infúzna fľaša s ketoprofénom sa musí obaliť tmavým papierom alebo hliníkovou fóliou, pretože ketoprofén je citlivý na svetlo.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci mladší ako 15 rokov

Bezpečnosť a účinnosť ketoprofenu u detí a dospelávajúcich vo veku do 15 rokov neboli stanovené. Tento liek nie je určený deťom a dospelávajúcim do 15 rokov.

Spôsob podávania

Na parenterálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Ketoprofén je kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitívnymi reakciami v anamnéze, ako sú bronchospazmus, astmatické záchvaty, rinitída, urtikária alebo iné typy alergických reakcií na ketoprofén, kyselinu acetylsalicylovú (ASA) a iné nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID).

Ketonal 100 mg/2 ml je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku.

Ketoprofén je tiež kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity.

Ketoprofén je kontraindikovaný pri nasledujúcich stavoch:

- závažné zlyhanie srdca
- aktívny peptický vred alebo akékoľvek gastrointestinálne krvácanie, vredy alebo perforácia v anamnéze
- hemoragická diatéza
- závažná hepatálna insuficiencia
- závažná renálna insuficiencia

Ketoprofén je kontraindikovaný v prípade cerebrovaskulárneho krvácania alebo akéhokoľvek iného aktívneho krvácania.

Ketoprofén sa nesmie podávať pacientom s poruchami hemostázy ani pri súbežne prebiehajúcej antikoagulačnej liečbe.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať používaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Ketonal 100 mg/2 ml môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa Ketonal 100 mg/2 ml podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko tvorby vredu alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia, ako napr. warfarín, selektívne inhibitory vychytávania sérotonínu alebo lieky proti zrážaniu krvi, ako je kyselina acetylsalicylová alebo nikorandil (pozri časť 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketoprofenu s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia, ktoré môžu byť fatálne, sa zaznamenali kedykoľvek počas liečby ktorýmkoľvek NSAID, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo so závažnými gastrointestinálnymi príhodami v anamnéze alebo bez nich.

Niektoré epidemiologické údaje naznačujú, že ketoprofenu sa môže pripisovať vysoké riziko závažnej gastrointestinálnej toxicity, relatívnej k niektorým iným NSAID, hlavne pri vysokých dávkach (pozri tiež časť 4.3).

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie stúpa so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredovou chorobou v anamnéze, obzvlášť ak bola komplikovaná hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U týchto pacientov sa má začať liečba s najnižšou možnou dávkou. U takýchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súčasnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných látok zvyšujúcich gastrointestinálne riziko sa má zvážiť súčasné podávanie protektívnej liečby (napr. misoprostol alebo inhibitory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, hlavne starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä o gastrointestinálnom krvácaní), obzvlášť na začiatku liečby.

Starší pacienti

U starších pacientov je zvýšená frekvencia výskytu nežiaducich reakcií spôsobených užívaním NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacienta liečeného ketoprofénom objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí ukončiť.

Kožné reakcie

V súvislosti s liečbou NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, a to exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza, niektoré z nich fatálne (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko je na začiatku liečby; väčšina z nich sa objavila v prvom mesiaci liečby. Liečba ketoprofénom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožných vyrážok, mukózných lézií alebo pri iných prejavoch precitlivenosti.

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysoké dávky a dlhodobá liečba) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Neexistuje dostatok údajov, aby bolo možné vylúčiť takéto riziko pri používaní ketoprofenu.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnymi ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

Renálne funkcie

U pacientov so zlyhaním srdca, cirhózou a nefrózou, u pacientov liečených diuretikami, u pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, najmä ak ide o starších pacientov, sa musia na začiatku liečby dôkladne monitorovať renálne funkcie. U týchto pacientov môže podávanie ketoprofenu vyvolať pokles prietoku krvi obličkami spôsobený inhibíciou prostaglandínu, čo môže viesť k renálnej dekompenzácií.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne reakcie

U pacientov liečených s inými NSAID než kyselina acetylsalicylová kvôli perioperačnej bolesti pri revaskulizačnej operácii srdca (aorto-koronárne premostenie - coronary artery bypass, CABG) bolo zaznamenané zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca, nakoľko v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Tak ako pri všetkých NSAID podávaných počas prebiehajúceho infekčného ochorenia, aj protizápalový, analgetický a antipyretický účinok ketoprofenu môže maskovať bežné príznaky infekčných chorôb, ako je horúčka.

Hepatálne funkcie

U pacientov s abnormálnymi hodnotami funkčných pečeňových testov alebo s ochorením pečene v anamnéze sa majú pravidelne kontrolovať hladiny transamináz, najmä počas dlhodobej liečby.

Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s astmou spojenou s chronickou rinitídou, chronickou sínusitídou a/alebo nosovými polypmi je vyššie riziko výskytu alergických reakcií po podaní kyseliny acetylsalicylovej a/alebo NSAID ako u bežnej skupiny pacientov. Podávanie tohto lieku môže vyvolať astmatický záchvat alebo bronchospazmus, hlavne u osôb alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Diabetom alebo súbežne podávanými liekmi šetriacimi draslík prehĺbená hyperkaliémia (pozri časť 4.5). V takomto prípade sa musia pravidelne monitorovať hladiny draslíka.

Riziko gastrointestinálneho krvácania: Relatívne riziko je zvýšené u osôb s nízkou telesnou hmotnosťou. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo vredy, liečba sa musí ihneď ukončiť. Pri dlhodobej liečbe je treba vykonať krvné testy a vyšetrenia na správnu funkciu pečene a obličiek. Pri silnej bolesti sa ketoprofen môže užívať aj v kombinácii s derivátmi morfínu.

Ketonal obsahuje sodík, etanol, propylénglykol a benzylalkohol

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 2 ml injekčného roztoku (1 ampulka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 12,3 obj. % etanolu (alkohol), t.j. až do 215 mg na dávku (2 ml), čo zodpovedá 6 ml piva alebo 3 ml vína na dávku.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich a tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Tento liek obsahuje 860 mg propylénglykolu v každých 2 ml, čo zodpovedá 400 mg/ml.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zväziť individuálne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Tento liek obsahuje 43 mg benzylalkoholu v každých 2 ml, čo zodpovedá 20 mg/ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2) a vysoké dávky salicylátov
Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania.

Antikoagulanciá

Zvýšené riziko krvácania

- heparín
- antagonisty vitamínu K (ako je warfarín)
- antiagregačné inhibítory (napr. tiklopidín, klopidogrel)
- inhibítory trombínu (ako je dabigatran)
- priame inhibítory faktora Xa (napr. apixabán, rivaroxabán, edoxabán)

Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnej liečbe, pacient má byť pozorne sledovaný.

Lítium

Riziko zvýšenia plazmatických hladín lítia, pričom niekedy sa v dôsledku zníženej renálnej eliminácie dosiahnu hladiny toxicity. Ak je to potrebné, majú sa počas liečby a po liečbe s NSAID dôkladne monitorovať plazmatické hladiny lítia a upraviť jeho dávkovanie.

Metotrexát v dávkach vyšších ako 15 mg/týždeň

Zvýšené riziko hematologickej toxicity metotrexátu, hlavne ak sa podáva vo vysokých dávkach (> 15 mg/týždeň). Riziko pravdepodobne súvisí s vytesňovaním metotrexátu z väzbových miest na proteíny, čím dochádza k zníženiu jeho renálneho klírensu.

Medzi prerušením alebo začatím liečby ketoprofénom a podaním metotrexátu sa má dodržať časový interval minimálne 12 hodín.

Kombinácie, ktoré si vyžadujú opatrnosť

Diuretiká

U pacientov a najmä dehydrovaných pacientov, ktorí užívajú diuretiká je vyššie riziko zníženého prietoku krvi obličkami spôsobeného inhibíciou prostaglandínu, čoho sekundárnym dôsledkom je renálne zlyhanie. Takýto pacienti majú byť pred začatím súbežnej liečby rehydrovaný a po začiatku liečby sa majú monitorovať renálne funkcie (pozri časť 4.4).

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítory) a antagonisty angiotenzínu II

U pacientov s potlačenou renálnou funkciou (napr. u dehydrovaných alebo starších pacientov) môže súbežná liečba ACE inhibítormi alebo antagonistami angiotenzínu II a liečivami, ktoré inhibujú cyklooxygenázu zhoršiť renálnu funkciu, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania.

Metotrexát v dávkach nižších ako 15 mg/týždeň

Počas prvých týždňov kombinovanej liečby sa má raz týždenne kontrolovať krvný obraz. Ak sa spozoruje akákoľvek zmena renálnej funkcie alebo ak je pacient starší, monitorovanie má byť pravidelnejšie.

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilfumarátu a NSAID môže zvýšiť riziko zlyhania obličiek.

Nikorandil

Súbežné podávanie nikorandilu a NSAID môže zvýšiť riziko závažných komplikácií, ako sú gastrointestinálne ulcerácie, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).

Srdcové glykozidy

Farmakokinetická interakcia medzi ketoprofénom a digoxínom nebola preukázaná. Je však potrebná opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože NSAID môžu zhoršovať renálne funkcie a znižovať renálny klírens srdcových glykozidov.

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť

Antihypertenzíva (betablokátory, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, diuretiká)

Riziko oslabenia antihypertenzívneho účinku (inhibícia vazodilatačného účinku prostaglandínov s NSAID).

Trombolytiká

Zvýšené riziko krvácania.

Inhibítory selektívneho vychytávania sérotonínu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Riziká spojené s hyperkaliémiou

Niektoré liečivá alebo terapeutické triedy majú potenciál prispievať k výskytu hyperkaliémie, t. j. soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, NSAID, heparíny (s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo nefrakcionované), cyklosporín, takrolimus a trimetoprim. Výskyt hyperkaliémie môže závisieť od spoločného pôsobenia viacerých faktorov. Ak sa súbežne podávajú vyššie uvedené liečivá, riziko je väčšie.

Riziká spojené s antiagregačným účinkom

Interakcie sa týkajú viacerých liečiv s antiagregačným účinkom: tirofiban, eptifibarid, abciximab a iloprost. Súbežná liečba viacerými antiagregačnými liečivami zvyšuje riziko krvácania.

Kombinácie, ktoré je treba vziať do úvahy:

Cyklosporín, takrolimus

Riziko aditívneho nefrotoxického účinku, najmä u starších osôb.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov ukázalo zvýšenie pre a postimplantačných strát a embryo-fetálnu letalitu. Navyše u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov bola popísaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych. Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ketoprofén sa nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity. Ak ketoprofén užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, má užívať nízke dávky a liečba má byť čo najkratšia.

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie ketoprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa ketoprofén nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pokiaľ ketoprofén používa žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Prenatálne monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* sa má zvážiť po vystavení ketoprofenu počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ketoprofénom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiovaskulárnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice rezultujúcich do oneskoreného alebo predĺženého pôrodu.

V dôsledku toho je ketoprofén kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne údaje o vylučovaní ketoprofénu do materského mlieka u ľudí. Ketoprofén sa neodporúča podávať dojčiacim matkám.

Fertilita

Používanie ketoprofénu sa neodporúča u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť, pretože NSAID môžu u žien znížiť fertilitu. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia kvôli infertilite, sa má zvážiť ukončenie liečby s NSAID.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti musia byť upozornení na možnosť výskytu somnolencie, závratov a kŕčov a má sa im odporučiť, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich tieto symptómy objavia.

Pacientov je treba poučiť o možných poruchách videnia. Ak sa u nich objavia, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klasifikácia očakávaných frekvencií nežiaducich účinkov (frekvencie sú aplikovateľné len u perorálnych foriem) :

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

U dospelých boli počas liečby ketoprofénom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: hemoragická anémia

Neznáme: agranulocytóza, trombocytopénia, hemolytická anémia, leukopénia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktické reakcie (vrátane šoku)

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyponatriémia, hyperkaliémia (pozri časti 4.4 a 4.5)

Psychické poruchy

Neznáme: zmätenosť, zmeny nálady

Poruchy nervového systému

Menej časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
Neznáme: aseptická meningitída, kŕče, vertigo

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie (pozri časť 4.4)

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: srdcové zlyhanie

Poruchy ciev

Neznáme: hypertenzia, vaskulitída (vrátane leukocytoklastickej vaskulitídy)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: astma

Neznáme: bronchospazmus (hlavne u pacientov so známou precitlivosťou na ASA a iné NSAID), rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie

Menej časté: obstipácia, diarea, gastritída

Zriedkavé: stomatitída, peptický vred

Neznáme: gastrointestinálna hemorágia a perforácia, pankreatitída

Gastrointestinálny dyskomfort, bolesť žalúdka, a zriedkavé prípady kolitídy

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé: hepatitída, zvýšené hodnoty transamináz, zvýšená hodnota sérového bilirubínu spojená s hepatitídou

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka, pruritus

Neznáme: fotosenzitívne reakcie, alopecia, urtikária, zhoršenie chronickej urtikárie, angioedém, bulózne erupcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: akútne renálne zlyhanie, tubulointerstiálna nefritída, nefrotický syndróm, zadržiavanie vody/sodíka s možným výskytom edému, hyperkaliémie (pozri časti 4.4 a 4.5), organické poškodenie obličiek, ktoré môže viesť k akútnej renálnej insuficiencii: boli zaznamenané ojedinelé prípady akútnej tubulárnej nekrózy a renálnej papilárnej nekrózy

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: edém

Neznáme: bolesť a pálenie v mieste podania injekcie, reakcie v mieste podania injekcie, vrátane livedoidnej dermatitídy známej ako Nicolausov syndróm

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysoké dávky a dlhodobá liečba) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U dospelých sú hlavnými príznakmi predávkovania bolesť hlavy, závrat, ospalivosť, nauzea, hnačka a bolesť brucha. V prípade závažnej intoxikácie sa pozorovala hypotenzia, respiračná depresia a gastrointestinálne krvácanie.

Pacient musí byť okamžite premiestnený na špecializovanú jednotku v nemocnici, kde môže začať symptomatická liečba.

Špecifické antidotum neexistuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistikum a antireumatikum, ATC kód: M01AE03

Mechanizmus účinku

Ketoprofén preukázal inhibičné účinky na syntézu prostaglandínov a leukotriénov inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (aspoň dva izo-enzýmy cyklooxygenáza-1 (COX-1) a cyklooxygenáza-2 (COX-2), ktorý katalyzuje syntézu prostaglandínov v metabolizme kyseliny arachidónovej.

Ketoprofén stabilizuje lipozómové membrány *in vitro* a *in vivo*, má inhibičný účinok na syntézu leukotriénov pri vysokých koncentráciách *in vitro* a má antibradykinínovú aktivitu.

Mechanizmus antipyretického účinku ketoprofenu nie je známy, pravdepodobne inhibuje syntézu prostaglandínov v centrálnom nervovom systéme (najpravdepodobnejšie hypotalamu).

U niektorých žien ketoprofén zmiernuje príznaky primárnej dysmenorei pravdepodobne z dôvodu inhibície syntézy prostaglandínov a/alebo účinnosti prostaglandínov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná plazmatická koncentrácia 5 minút po intravenóznom podaní formou infúzie a 4 minúty po ukončení podávania je $26,4 \pm 5,4$ mikrogramov/ml. Biologická dostupnosť je 90 %.

Distribúcia

99 % ketoprofenu sa viaže na bielkoviny v plazme, predovšetkým na albumínovú frakciu. Distribučný objem v tkanivách je 0,1 až 0,2 l/kg. Ketoprofén penetruje do synoviálnej tekutiny. Tri hodiny po podaní 100 mg je plazmatická koncentrácia ketoprofenu približne 3 mikrogramy/ml a koncentrácia v synoviálnej tekutine 1,5 mikrogramov/ml. Po deviatich hodinách je plazmatická koncentrácia 0,3 mikrogramy/ml a koncentrácia v synoviálnej tekutine 0,8 mikrogramov/ml. Z toho vyplýva, že ketoprofén pomaly penetruje do synoviálnej tekutiny a tiež sa z nej pomaly eliminuje, zatiaľ čo plazmatická koncentrácia klesá ďalej. Koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahnu po 24 hodinách od podania ketoprofenu. U starších pacientov, sa koncentrácie v rovnovážnom stave dosiahnu po 8,7 hodinách a rovnajú sa 6,3 mikrogramov/ml.

Po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 100 mg ketoprofenu, boli sérové koncentrácie ketoprofenu detegovateľné v sére a cerebrospinálnej tekutine po 15 minútach. Maximálne plazmatické koncentrácie ketoprofenu sa dosiahli v priebehu 2 hodín (1,3 mikrogramov/ml).

Metabolizmus

Ketoprofén sa masívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom hepatálnych mikrozomálnych enzýmov. Viazne sa na kyselinu glukurónovú a z tela sa eliminuje vo forme glukuronidu. Po perorálnom podaní je plazmatický klírens 1,16 ml/min/kg. Kvôli rýchlemu metabolizmu je biologický polčas len dve hodiny.

Eliminácia

Až 80 % ketoprofenu sa vylučuje močom, prevažne (viac ako 90 %) vo forme glukuronidu ketoprofenu a približne 10 % sa vylučuje stolicou. U pacientov s renálnou insuficienciou sa ketoprofén vylučuje pomalšie a jeho biologický polčas je predĺžený o hodinu.

U pacientov s hepatálnou insuficienciou sa môže ketoprofén akumulovať v tkanivách. Jeho metabolizmus a eliminácia sú u starších pacientov pomalšie, čo však má klinický význam iba u pacientov so zníženou renálnou funkciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

LD₅₀ ketoprofenu je po perorálnom podaní u myši 360 mg/kg, u potkanov 160 mg/kg a u morčiat približne 1300 mg/kg. LD₅₀ ketoprofenu je viacnásobne vyššia ako u indometacínu.

Toxicita po opakovaných dávkach

Potkanom sa podávali perorálne dávky 2 mg, 6 mg alebo 18 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti počas 4 týždňov. Medzi 6.-30. dňom, 10 % zvierat, ktoré dostávali dávku 18 mg/kg, zahynulo a u niektorých bola zistená ulcerácia intestinálnej sliznice. U psov, tie isté dávky ketoprofenu vyvolali len intestinálnu ulceráciu, žiadne zviera neuhynulo. Zo zvierat, ktoré dostávali 6 mg indometacínu na kg telesnej hmotnosti, polovica uhynula; všetky zvieratá, ktoré dostávali dávku 18 mg/kg telesnej hmotnosti, uhynuli.

V štúdií trvajúcej 6 mesiacov, sa potkanom podávala perorálna dávka 3 mg, 6 mg alebo 9 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Po 9. týždni uhynulo 53 % samcov potkanov, ktorí dostávali dávku 6 mg/kg a taktiež 67 % samcov a 20 % samíc potkanov, ktorí dostávali dávku 9 mg/kg. U zvierat, ktoré dostávali dávku 9 mg/kg sa plazmatická koncentrácia všetkých bielkovín znížila a hmotnosť sleziny a pečene sa zvýšila. Histopatologické analýzy tkanív zvierat, ktoré prežili, nepreukázali žiadne charakteristické patologické zmeny.

Karcinogenita, mutagenita a vplyv na fertilitu

Dlhodobejšie štúdie toxicity u myši, ktoré dostávali dennú perorálnu dávku až do 32 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti, nepotvrdili karcinogénny účinok liečiva. Nebola potvrdená ani mutagenita v Amesovom teste. Ketoprofén neovplyvňoval fertilitu samcov potkanov, ktorí dostávali dávku až do 9 mg/kg/deň. U samíc potkanov, ktoré dostávali dennú dávku 6 mg alebo 9 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti, sa znížil počet implantačných miest. U samcov potkanov a u psov bola zistená abnormálna spermatogenéza. U psov a samcov opíc, ktorí dostávali vysoké dávky ketoprofenu sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov.

Teratogenita

U myši, ktoré dostávali dávku až do 12 mg ketoprofenu/kg/deň a u potkanov, ktorí dostávali dávku až do 9 mg/kg/deň, nebol pozorovaný žiaden teratogénny účinok alebo ovplyvnenie plodu. Dávky ketoprofenu, ktoré boli toxické pre samice kráľika, poškodili plod, ale nemali teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol
etanol

benzylalkohol
hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Ketoprofén sa nesmie miešať v tej istej fľaši s tramadolom, pretože sa tvoria precipitáty. Infúzna fľaša s ketoprofénom sa musí obaliť tmavým papierom alebo hliníkovou fóliou, pretože ketoprofén je citlivý na svetlo.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorňý obal: jantárová sklenená ampulka s 1 žltým kódovacím krúžkom a červeným bodom.

Vonkajší obal: papierová škatuľka a písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 5 alebo 10 ampuliek s obsahom 2 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzia ketoprofenu je určená len na použitie v nemocničnom zariadení.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

29/0599/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. augusta 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023