

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketonal 100 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje ketoprofenum 50 mg.

Jedna ampulka se 2 ml injekčního roztoku obsahuje ketoprofenum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna ampulka obsahuje 200 mg bezvodého ethanolu, 40 mg benzylalkoholu a 800 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Léková forma: injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Ketonal je určen k symptomatické léčbě zánětlivých, degenerativních a metabolických revmatických onemocnění a ke zmírnění některých akutních i chronických bolestivých syndromů.

Přípravek se používá v následujících indikacích:

- revmatoidní artritida
- séronegativní spondylartritida (ankylozující spondylitida, psoriatická a reaktivní artritida)
- dna, pseudodna
- artrózy
- extraartikulární revmatismus (tendinitida, bursitida, kapsulitida ramene apod.)
- pooperační bolesti
- primární dysmenorrhoea
- bolesti skeletu u nádorových metastáz
- poúrazové bolesti.

Ke zmírnění akutních a silně bolestivých stavů (pooperační bolesti, bolesti skeletu u nádorových metastáz a poúrazové bolesti) je určeno především intravenózní podání přípravku Ketonal, které je však možné použít i u ostatních indikací.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající starší 15 let

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz 4.4).

Obvykle se podává 100 mg až 200 mg ketoprofenu denně v závislosti na charakteru onemocnění a celkovém zdravotním stavu pacienta.

Maximální denní dávka ketoprofenu je 200 mg. Před podáním této maximální denní dávky je třeba pečlivě zvážit přínos léčby a možná rizika, vyšší dávky než 200 mg nelze doporučit pro vysoké riziko nežádoucích účinků.

Ketonal ve formě injekcí je možné aplikovat intramuskulárně nebo intermitentní či kontinuální intravenózní infuzí.

Parenterálně se doporučuje Ketonal podávat maximálně 48 hodin, to znamená, že po 48 hodinách musí být intramuskulární nebo intravenózní podávání ukončeno; v případě potřeby je možné pokračovat perorálním, event. jiným způsobem podání.

Starší pacienti

U starších osob se obecně doporučuje zahájit léčbu ketoprofenem nižšími dávkami dávkového rozmezí, aby bylo možno takové pacienty udržet na nejnižší účinné dávce. Starší osoby jsou více ohroženy závažnými důsledky nežádoucích účinků.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu pod 0,33 ml/s (20 ml/min) musí být dávka ketoprofenu snížena.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je použití ketoprofenu kontraindikováno.

Porucha funkce jater

U pacientů s chronickým onemocněním jater se sníženými hladinami albuminu v séru je nutno dávku ketoprofenu snížit.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je použití ketoprofenu kontraindikováno.

Pediatrická populace

Děti a dospívající do 15 let: Bezpečnost a účinnost ketoprofenu u dětí a dospívajících ve věku do 15 let nebyla dosud stanovena. Tento přípravek není určen pro děti a dospívající do 15 let.

Intramuskulární podání

Doporučená dávka pro intramuskulární aplikaci ve výše uvedených indikacích je 100 mg ketoprofenu (jedna 2 ml ampulka) jedenkrát až dvakrát denně. Denní dávku přípravku Ketonal lze zvýšit až na 200 mg nebo snížit na 100 mg dle charakteru onemocnění a celkového zdravotního stavu pacienta.

Injekce by měly být aplikovány hluboko intramuskulárně, pomalu (prevence vzniku infiltrátu) a je vhodné střídat místa vpichu.

Po iniciální intramuskulární aplikaci v trvání jednoho až dvou dnů lze v případě potřeby v léčbě pokračovat podáváním některé z dalších lékových forem ketoprofenu (perorální, rektální nebo transdermální).

Intravenózní infuze

Intravenózní infuze přípravku Ketonal by měla být podávána pouze v nemocničním zařízení. Maximální doba, po kterou je možné přípravek podávat, je 48 hodin. Mezi dvěma infuzemi přípravku se po dobu 8 hodin doporučuje Ketonal nepodávat. Maximální denní dávka je 200 mg.

Intermitentní intravenózní infuze: injekční roztok se 100-200 mg ketoprofenu se přidá do 100 ml fyziologického roztoku (Infusio natrii chlorati isotonica), aplikuje se po dobu 30 až 60 minut; infuzi lze opakovat po 8 hodinách, podává se maximálně po dobu 48 hodin. Maximální denní dávka je 200 mg.

Kontinuální intravenózní infuze: injekční roztok se 100-200 mg ketoprofenu se přidá do 500 ml infuzního roztoku (Infusio natrii chlorati isotonica, Infusio Ringeri cum natrio lactico, Infusio glucosi), aplikuje se po dobu 8 hodin; infuzi lze opakovat po 8 hodinách, podává se maximálně po dobu 48 hodin. Maximální denní dávka je 200 mg.

Ketoprofen je možné kombinovat s centrálně působícími analgetiky; lze jej mísit v jedné infuzní lahvi s morfinem; 10-20 mg morfinu a 100-200 mg ketoprofenu se přidá do 500 ml infuzního roztoku (Infusio natrii chlorati isotonica nebo Infusio Ringeri cum natrio lactico); aplikaci lze opakovat po 8 hodinách. Maximální denní dávka je 200 mg.

Upozornění

Ketoprofen se nesmí mísit ve stejné infuzní lahvi s tramadolem, neboť dochází k precipitaci.

Vzhledem k citlivosti ketoprofenu na působení světla je nutné chránit infuzní lahve černým papírem nebo hliníkovou fólií.

4.3. Kontraindikace

Ketoprofen je kontraindikován u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivní reakce jako je bronchospasmus, astmatický záchvat, rhinitida, urtikarie nebo jiné alergické reakce navozené podáním ketoprofenu, kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antirevmatik.

Ketoprofen je kontraindikován u pacientů s hypersensitivitou na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Ketoprofen je rovněž kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Ketoprofen je též kontraindikován:

- u pacientů s těžkým srdečním selháním
- u pacientů s aktivním peptickým vředem nebo anamnézou gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace
- u pacientů s hemoragickou diatézou
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Ketoprofen je kontraindikován u pacientů s cerebrovaskulárním krvácením nebo jiným aktivním krvácením.

Intramuskulární podání ketoprofenu je kontraindikováno u pacientů s poruchami hemostázy nebo u pacientů podstupujících léčbu antikoagulancii.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění:

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu potřebnou ke zlepšení symptomů.

Opatrnost se doporučuje u pacientů současně užívajících léky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, jako je warfarin, selektivní inhibitory

zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo protidestičkové léky, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Je nutno se vyhnout používání ketoprofenu současně s nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2.

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: výskyt gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byl hlášen u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby s varovnými příznaky nebo s předchozími gastrointestinálními příhodami nebo bez nich.

Některé epidemiologické údaje naznačují, že podávání ketoprofenu může být spojeno s vysokým rizikem závažné gastrointestinální toxicity, v poměru k některým jiným NSAID, zvláště ve vysokých dávkách (viz také bod 4.3).

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace se u pacientů s vředy v anamnéze, zejména komplikovanými krvácením nebo perforací, a u starších pacientů, zvyšuje se zvyšujícími se dávkami nesteroidního antirevmatika (viz bod 4.3). U těchto pacientů je nutno zahájit léčbu nejnížší dostupnou dávkou. U těchto pacientů a rovněž u pacientů vyžadujících současně nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčiv, která pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko, je nutno zvážit kombinaci léčby protektivními léky (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s gastrointestinální toxicitou v anamnéze, zejména jde-li o starší pacienty, musí hlásit veškeré neobvyklé abdominální symptomy (zvláště gastrointestinální krvácení), zejména v počátečních stádiích léčby.

Starší pacienti: Starší pacienti mají vyšší frekvence nežádoucích reakcí na nesteroidní antirevmatika, zvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Pokud se u pacienta léčeného ketoprofenem objeví gastrointestinální krvácení nebo vředy, musí být léčba ukončena.

Velmi vzácně byly v souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik hlášeny závažné kožní reakce, někdy fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou těmito účinky více ohroženi v raných fázích léčby, nástup reakce se ve většině případů objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Ketonol je nutno při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných projevů hypersenzitivity vysadit.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že používání některých nesteroidních antirevmatik (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo iktu). Pro vyloučení takového rizika u ketoprofenu není k dispozici dostatek údajů.

Opatření:

Nesteroidní antirevmatika se musí pacientům s gastrointestinálním onemocněním (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) v anamnéze podávat opatrně, protože touto léčbou může dojít k exacerbací stavu.

Na začátku léčby je nutno pečlivě sledovat renální funkce u pacientů se srdečním selháním, cirhózou a nefrózou, u pacientů léčených diuretiky, u pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin, zejména pokud jsou starší. U těchto pacientů může podání ketoprofenu indukovat snížení průtoku krve ledvinami způsobené inhibicí prostaglandinů, což může vést k renální dekompenzaci.

U pacientů s hypertenzí a/nebo mírným až středně těžkým městnavým srdečním selháním v anamnéze je potřebné příslušné sledování a poučení, protože v souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byla hlášena retence tekutin a otoky.

U pacientů s abnormálními výsledky testů funkce jater nebo s onemocněním jater v anamnéze musí být pravidelně sledovány hladiny aminotransferáz, zejména při dlouhodobé léčbě.

Užívání nesteroidních antirevmatik může zhoršit ženskou plodnost, a u žen usilujících o otěhotnění se tedy nedoporučuje. U žen s potížemi s otěhotněním nebo u žen podstupujících vyšetření plodnosti je nutno zvážit vysazení ketoprofenu.

U pacientů s astmatem spojeným s chronickou rhinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosními polypy jsou pravděpodobnější alergické reakce po užití kyseliny acetylsalicylové a/nebo nesteroidních antirevmatik než u obecné populace. Podání tohoto přípravku může indukovat astmatický záchvat nebo bronchospasmus, a to zejména u pacientů alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo nesteroidní antirevmatika (viz bod 4.3).

Riziko gastrointestinálního krvácení: riziko je vyšší u pacientů s nízkou tělesnou hmotností. Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo vředy, musí být léčba okamžitě ukončena.

U dlouhodobé terapie by měly být prováděny krevní testy a testy funkce jater a ledvin.

Hyperkalemie: Hyperkalemie podporovaná diabetem nebo současnou léčbou kalium šetřícími diuretiky (viz bod 4.5). Za těchto podmínek je nutno pravidelně sledovat hladiny draslíku.

Intravenózní podání: Pokud jsou bolesti silné, lze ketoprofen používat v kombinaci s deriváty morfinu.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Ketonal může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Ketonal podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Přípravek není určen pro děti a dospívající do 15 let.

Ketonal obsahuje bezvodý ethanol, benzylalkohol, propylenglykol a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 40 mg benzylalkoholu v jedné ampulce, což odpovídá 20 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje 800 mg propylenglykolu v jedné ampulce, což odpovídá 400 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučované kombinace

Jiná nesteroidní antirevmatika (včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2) a s vysoké dávky salicylátů:

Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace a krvácení.

Antikoagulancia (heparin a warfarin) a inhibitory agregace destiček (tj. tiklopidin, klopidoogrel):

Zvýšené riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, musí být pacient pečlivě sledován.

Lithium:

Riziko zvýšení plasmatické koncentrace lithia, v některých případech dosahující hranice toxicity z důvodu snížení renální exkrece lithia. Je nutno pečlivě monitorovat plasmatické koncentrace lithia a dávkování lithia by mělo být během léčby nesteroidními antirevmatiky a po jejím ukončení upraveno.

Methotrexát při dávkování vyšším než 15 mg týdně:

Zvýšené riziko hematologické toxicity methotrexátu, pravděpodobně související s odstraněním methotrexátu vázícího se na proteiny a jeho sníženou renální clearance. Mezi podáním ketoprofenu (ukončení nebo zahájení léčby) a podáním methotrexátu by mělo uběhnout alespoň 12 hodin.

Kombinace vyžadující opatrnost

Diuretika:

U pacientů, zejména dehydratovaných, užívajících diuretika, existuje vyšší riziko renálního selhání v souvislosti se snížením průtoku krve ledvinami způsobeným inhibicí prostaglandinů. Tito pacienti by měli být před zahájením souběžného podávání rehydratování a při zahájení terapie by měla být monitorována funkce ledvin (viz bod 4.4).

ACE inhibitory a antagonisté angiotensinu II:

U pacientů s poruchou renální funkce (např. dehydrovaní nebo starší pacienti) může současné podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II a inhibitorů cyklooxygenázy způsobit další deterioraci renálních funkcí, včetně možnosti akutního renálního selhání.

Methotrexát při dávkování nižším než 15 mg týdně:

Během prvních týdnů kombinací terapie by měl být kompletní krevní obraz monitorován každý týden. V případě jakékoli změny renálních funkcí nebo v případě, že se jedná o staršího pacienta, by měl být monitoring prováděn častěji.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Antihypertenziva (beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, diuretika):

Riziko snížení antihypertenzivních účinků (inhibice vazodilatačních prostaglandinů NSAID).

Trombolytika:

Zvýšené riziko krvácení.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Rizika související s hyperkalemií:

Některé léčivé přípravky nebo terapeutické skupiny mohou podporovat vznik hyperkalemie, tj. draselné soli, kalium šetřící diuretika, inhibitory konvertujícího enzymu, blokátory receptoru angiotenzinu II, nesteroidní antirevmatika, hepariny (nízkomolekulární nebo nefrakcionované), cyklosporin, takrolimus a trimethoprim. Vznik hyperkalemie může záviset na přítomnosti kofaktorů. Toto riziko je zvýšeno, pokud se výše uvedené léky podávají současně.

Rizika související s protideštičkovým účinkem:

Interakcí v důsledku protideštičkového působení se účastní několik látek: tirofiban, eptifibatid, abciximab a iloprost. Používání některých protideštičkových léčiv riziko krvácení zvyšuje.

Další kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Cyklosporin, takrolimus:

Zvýšené riziko nefrotoxicity, zejména u starších pacientů.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschisis po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody. Od 20. týdne těhotenství může užívání ketoprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být v průběhu prvního a druhého trimestru ketoprofen podán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je ketoprofen podáván ženám, které chtějí otěhotnět, nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání ketoprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Ketonal ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavovat

- plod:
 - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
 - renální dysfunkci (viz výše),
- matku a novorozence na konci těhotenství:
 - potenciálnímu prodloužení krvácení, jde o antiagregační účinek, který se může objevit i při velmi malých dávkách
 - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Proto je ketoprofen ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

O vylučování ketoprofenu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné údaje. Podávání ketoprofenu kojícím matkám se nedoporučuje.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno upozornit, že nesteroidní antirevmatika mohou způsobit ospalost, točení hlavy a křeče; v takových případech nesmějí řídit a obsluhovat stroje.

Pacienty je rovněž třeba upozornit, že se mohou vyskytnout poruchy vidění. Pokud se u nich tyto nežádoucí účinky objeví, neměli by řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Pro klasifikaci četností nežádoucích účinků (uvedené četnosti se vztahují k perorálním formám) byla použita následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$)
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány u dospělých pacientů léčených ketoprofenem:

Poruchy krve a lymfatického systému

- vzácné: hemoragická anémie, leukopenie
- není známo: agranulocytóza, trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

- není známo: anafylaktické reakce (včetně šoku).

Psychiatrické poruchy

- není známo: změny nálady.

Poruchy nervového systému

- méně časté: bolesti hlavy, točení hlavy, somnolence
- není známo: křeče.

Poruchy oka

- vzácné: rozostřené vidění (viz bod 4.4).

Poruchy ucha a labyrintu

- vzácné: tinnitus.

Srdeční poruchy

- není známo: srdeční selhání.

Cévní poruchy

- není známo: hypertenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- vzácné: astma
- není známo: bronchospasmus (zejména u pacientů se známou přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antirevmatika), rhinitida.

Gastrointestinální poruchy

- časté: nauzea, zvracení
- méně časté: zácpa, průjem, gastritida
- vzácné: stomatitida, peptický vřed, kolitida
- není známo: gastrointestinální krvácení a perforace.

Dále byly hlášeny gastrointestinální dyskomfort a bolesti v oblasti žaludku.

Poruchy jater a žlučových cest

- vzácné: hepatitida, zvýšení hladin aminotransferáz, zvýšení hladin sérového bilirubinu v důsledku hepatických poruch.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- méně časté: vyrážka, pruritus

- není známo: fotosenzitivní reakce, alopecie, kopřivka, agrovace chronické kopřivky, angioedém, bulózní erupce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Poruchy ledvin a močových cest

- není známo: akutní selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida, nefritický syndrom.
- retence vody/sodíku s možným otokem, hyperkalémie (viz bod 4.4 a bod 4.5).
- organické poškození ledvin, které může vést k akutní renální insuficienci: byly hlášeny ojedinělé případy akutní tubulární nekrózy a renální papilární nekrózy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- méně časté: edém.

Data z klinických studií a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých nesteroidních antirevmatik (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo mrtvice, viz bod 4.4).

Byly zaznamenány případy bolesti a pocitu pálení v místě aplikace injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

U dospělých pacientů jsou hlavními příznaky předávkování bolesti hlavy, točení hlavy, malátnost, nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha. Při těžké intoxikaci byla pozorována hypotenze, útlum dechu a gastrointestinální krvácení.

Pacient musí být ihned přeložen na specializované nemocniční oddělení, kde může být zahájena symptomatická léčba.

Žádné specifické antidotum neexistuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové.

ATC skupina: M01AE03.

Ketoprofen je nesteroidní antiflogistikum s analgetickými a antipyretickými účinky. Antiflogistické, analgetické a antipyretické vlastnosti ketoprofenu byly prokázány standardními animálními studiemi a hodnocením in vitro. Protizánětlivý účinek ketoprofenu je dán inhibičními účinky na syntézu prostaglandinů a leukotrienů, a to inhibicí enzymů cyklooxygenázy a v menší míře lipooxygenázy. Ketoprofen má antibradykininovou aktivitu a stabilizuje lysozomální membrány.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ketoprofen je rychle distribuován do tělesných tkání.

Z farmakokinetických studií vyplývá, že vrcholových plazmatických koncentrací ketoprofenu je po 100 mg intramuskulární injekci dosaženo asi za 30 minut. Po i.m. aplikaci jediné 100 mg dávky ketoprofenu byly sérové koncentrace detekovány v mozkomíšním moku během 15 minut.

Biologická dostupnost ketoprofenu aplikovaného intramuskulárně činí asi 71-96 % biologické dostupnosti pro perorální podání 50 mg dávky, tj. přibližně 90 %, a stoupá lineárně s velikostí podávané dávky.

Ketoprofen je racemická směs; farmakokinetika obou enantiomerů je podobná.

Distribuce

Ketoprofen se váže z více než 90 % na plazmatické proteiny, zejména na albuminovou frakci.

Distribuční objem je 0,1-0,2 l/kg. Ketoprofen proniká do synoviální tekutiny.

Koncentrace v plazmě dosahuje za 3 hodiny od podání 100 mg ketoprofenu 3 µg/ml a v synoviální tekutině 1,5 µg/ml. Po 9 hodinách jsou plazmatické koncentrace ketoprofenu přibližně 0,3 µg/ml a 0,8 µg/ml v synoviální tekutině, z čehož vyplývá, že ketoprofen proniká pomalu do synoviální tekutiny a je z ní též pomalu eliminován, zatímco koncentrace v plazmě jsou již nižší.

Metabolismus a eliminace

Ketoprofen se metabolizuje extenzivně v játrech, primárně pomocí mikrozomálních enzymů. Váže se na kyselinu glukuronovou a v této podobě je z těla vylučován. Při perorálním podání je plazmatická clearance ketoprofenu 1,16 ml/min/kg. Vzhledem k intenzivnímu metabolismu ketoprofenu je biologický poločas 2 hodiny. Močí se vylučuje přibližně 70-80 % ketoprofenu, především (více než 90 %) jako glukuronidový metabolit. Asi 10 % podané dávky se vyloučí stolicí. U nemocných s renální insuficiencí se eliminace látky z těla zpomaluje a biologický poločas se prodlužuje o 1 hodinu. U nemocných s jaterní insuficiencí může dojít ke kumulaci ketoprofenu ve tkáních.

U starších osob jsou metabolismus a eliminace ketoprofenu sníženy. Klinický význam má tato skutečnost pouze u osob s renální insuficiencí.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

LD₅₀ ketoprofenu u myši po perorální aplikaci je 360 mg/kg tělesné hmotnosti, u potkanů 160 mg/kg a u morčat asi 1300 mg/kg tělesné hmotnosti. LD₅₀ ketoprofenu je několikanásobně vyšší než u indometacinu.

Chronická toxicita

Potkanům byl ketoprofen podáván per os v dávce 2 mg/kg, 6 mg/kg nebo 18 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 týdnů. Mezi 6. a 30. dnem uhynulo 10 % zvířat, kterým byla podávána dávka ketoprofenu 18 mg/kg tělesné hmotnosti; u některých zvířat se vyskytla ulcerace žaludeční sliznice. U psů byly po této dávce zaznamenány pouze ulcerace žaludeční sliznice a žádné zvíře neuhynulo. Při podávání indometacinu v dávce 6 mg/kg tělesné hmotnosti uhynulo 50 % zvířat a při aplikaci 18 mg/kg tělesné hmotnosti uhynula všechna zvířata.

V šestiměsíční studii byla podávána potkanům per os dávka ketoprofenu 3 mg/kg, 6 mg/kg nebo 9 mg/kg tělesné hmotnosti. Po 8 týdnech uhynulo 53 % samců, kterým byla podávána dávka 6 mg/kg, a 67 % samic a 20 % samic, kterým byla podávána dávka 9 mg/kg tělesné hmotnosti. U zvířat, kterým bylo podáváno 9 mg/kg, bylo zaznamenáno snížení plazmatických koncentrací proteinů a zvýšení hmotnosti sleziny a jater. Ve skupině zvířat, která přežila, nebyly pozorovány žádné signifikantní patologické změny.

Karcinogenita, mutagenita, vliv na fertilitu

V dalších toxikologických studiích u myši nebyl po perorální aplikaci ketoprofenu (do 32 mg/kg/den) zjištěn karcinogenní potenciál. V Amesově testu nebyly potvrzeny mutagenní vlastnosti ketoprofenu. Podávání ketoprofenu samcům potkanů (do 9 mg/kg/den) nemělo signifikantní vliv na reprodukční schopnosti a fertilitu. U samic potkanů, kterým bylo podáváno 6 nebo 9 mg/kg/den ketoprofenu, bylo zaznamenáno snížení počtu implantací. U samců potkanů a psů byla pozorována inhibice spermatogeneze. Při podávání vysokých dávek psům a samcům pavíánů byla snížena hmotnost testes.

Teratogenita

V teratologických studiích, ve kterých byl ketoprofen aplikován myším v dávkách do 12 mg/kg/den a potkanům v dávce do 9 mg/kg/den, nebyly prokázány teratogenní nebo embryotoxické účinky.

Dávky ketoprofenu, které byly toxické pro samice králíka, měly embryotoxický účinek, ale nebyly teratogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Propylenglykol, bezvodý ethanol, benzylalkohol, voda pro injekci, hydroxid sodný k úpravě pH.

6.2. Inkompatibility

Ketoprofen se nesmí mísit ve stejné infuzní lahvi s tramadolem, neboť dochází k precipitaci.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obal: skleněná hnědá ampulka (třídy I) označená žlutým kódovým kroužkem a červenou tečkou, PVC přířez.

Vnější obal: krabička.

Velikost balení: 5 nebo 10 ampulek po 2 ml.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovinsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/403/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 6. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 11. 2022