

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетонал 50 mg твърди капсули
Ketonal 50 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg кетопрофен (*ketoprofen*).
Продуктът съдържа лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули
Кетонал са синьо-бели непрозрачни капсули със съдържание жълтеникаво-бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кетопрофен е нестероидно противовъзпалително лекарство с противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект.

Показанията за употреба на Кетонал включват симптоматично лечение на:

- лека до умерено силна болка, свързана с настинка
- температура
- главоболие
- зъбобол
- болка след зъбна хирургична интервенция
- болка в мускулите
- болка в ставите
- болка в гърба
- леки артритни болки
- болезнена менструация (дисменорея)

Кетонал е показан и за краткосрочно лечение (до 10 дни) за болкови състояния, свързани с:

- остеоартрит
- анкилозирац спондилит
- подагрозен артрит
- болезнени мускулно-скелетни състояния/посттравматична болка (включително напри-
свързани със спортни травми)
- следоперативна болка
- болки в кръста

4.2 Дозировка и начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011125
Разрешение №	BG/MA/MP-4780
Одобрение №	27-02-2019



Препоръчителна дозировка:

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо да се овладеят симптомите (вж. точка 4.4).

Кетонал 50 mg капсули може да се прилага два пъти дневно (една капсула сутрин и една капсула вечер) с максимална дневна доза от 100 mg при възрастни (лица над 18 години) за 3 дни при лека до умерено силна болка и/или настинка, свързана с температура и за 10 дни при други болкови състояния.

Максималната дневна доза е 200 mg. Преди да се започне лечение с 200 mg кетопрофен дневно, трябва да се прецени отношението риск/полза, по-високи дози не са препоръчителни (виж точка 4.4).

Капсулите трябва да се приемат с най-малко 100 ml вода или мляко по време на или след хранене. Пациентите могат да приемат по същото време антиациди, което ще намали вероятността от нежелани реакции на кетопрофен върху храносмилателната система.

Старческа възраст:

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се да се започне с ниска доза (50 mg дневно), която може да се увеличи до препоръчителната доза за общата популация само след установяване на добра обща поносимост.

Педиатрични пациенти:

Употребата при деца и юноши под 18 годишна възраст не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Кетопрофен е противопоказан при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност като бронхоспазм, астматични пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции към кетопрофен, ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства. При такива пациенти е съобщавано за тежки, рядко фатални анафилактични реакции (вижте точка 4.8).

Кетонал е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Кетопрофен е противопоказан и през последния триместър на бременността.

Кетонал е също противопоказан в следните случаи:

- тежка сърдечна недостатъчност;
- активна пептична язва/крвоизлив или минали гастро-интестинални крвоизливи, улцерации или перфорации;
- хеморагична диатеза;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кетонал капсули съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редките наследствени състояния като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Едновременното прилагане на Кетонал с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2 селективни инхибитори) трябва да се избягва.

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

Реакции на стомашно-чревния тракт

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация, които могат да бъдат дори фатални, са съобщавани при употребата на всички нестероидни противовъзпалителни средства. Те могат да възникнат внезапно по всяко време на лечебния курс със или без предупредителни симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции. Някои епидемиологични данни предполагат, че кетопрофен може да бъде свързан с висок риск от сериозна гастро-интестинална токсичност, доказана при други НСПВС, особено във високи дози (вижте също точка 4.3).

Рискът от кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация се увеличава при повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако тя е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вижте точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниските дози. При тези пациенти, както и при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, повишаващи гастро-интестиналния риск (вижте по-долу и точка 4.5.) трябва да се обсъди прилагане на 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 началния етап на лечението.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, повишаващи риска от улцерация или кървене, каквито са пероралните кортикостероиди, антикоагулантите като варфарин, селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина или никорандил (вижте точка 4.5).

Ако възникне кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация при пациенти, приемащи Кетонал, лечението трябва да се прекрати.

НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон) поради възможна екзацербация (вижте точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст съществува повишена честота на нежеланите лекарствени реакции към нестероидни противовъзпалителни средства като особено кървенето от стомашно-чревния тракт и перфорацията могат да бъдат фатални (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Изисква се редовно проследяване при пациенти с хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани задръжка на течности и оток по време на терапия с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до повишен риск от артериална тромбоза (напр. миокарден инфаркт или мозъчен инсулт). Няма достатъчно данни за да се изключи подобен риск при кетопрофен.



Необходимо е повишено внимание при пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за такава.

Както при всички нестероидни противовъзпалителни средства, при пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, потвърдена ИБС, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест е необходима внимателна преценка преди да бъдат лекувани с кетопрофен. Подобна преценка е нужна и преди да се инициира продължително лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Съобщава се за повишен риск от артериални тромботични събития при пациенти, лекувани с не-съдържащи аспирин НСПВС, при периперативна болка при операция за поставяне на байпас на коронарните артерии (CABG).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като са докладвани задръжка на течности и едем при лечението с НСПВС.

Бъбречна функция

При започване на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза или нефроза, при пациенти, получаващи диуретична терапия, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и особено при пациенти в напреднала възраст бъбречната функция трябва внимателно да се следи. При такива пациенти употребата на кетопрофен може да предизвика редукция на бъбречния поток, причинено от простагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация.

Дихателни нарушения

Пациенти с астма, комбинирана с хроничен ринит, хроничен синусит и/или назални полипи са с по-висок риск от проява на алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Прилагането на този продукт може да предизвика астматичен пристъп или бронхоспазм, особено при пациенти, алергични към ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (вижте точка 4.3).

Хиперкалиемия

Може да възникне хиперкалиемия, особено при пациенти с диабет, бъбречно нарушение и/или съпътстващо лечение със средства, предизвикващи хиперкалиемия (вж. точка 4.5). При тези обстоятелства нивата на калий трябва да се проследяват.

Чернодробна функция

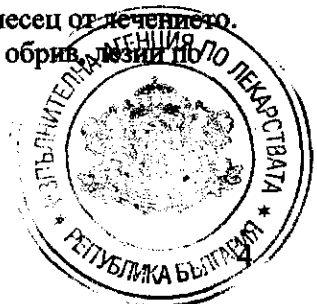
При пациенти с променени чернодробни функционални тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, нивата на трансaminaзите трябва да се проследяват периодично, особено при продължително лечение.

Съобщавани са редки случаи на жълтеница и хепатит при употреба на кетопрофен.

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вижте точка 4.8). Рискът от подобни реакции е най-висок в началото на терапията като в повечето случаи те се проявяват през първия месец от лечението. Приемът на Кетонал трябва да се прекрати при първите симптоми на кожен обрив, лезии по лигавиците или каквито и да е други признаци на свръхчувствителност.

Други ефекти



Както и при другите нестероидни противовъзпалителни средства при наличие на инфекционно заболяване противовъзпалителните, аналгетичните и антипиретичните свойства на кетопрофен може да маскират обичайни признаци като повишената температура при инфекционно заболяване.

Употребата на нестероидни противовъзпалителни средства може да повлияе женския фертилитет и не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят. При жени с трудности при забременяването или които провеждат изследвания за стерилитет, трябва да се обсъди преустановяване на приема на нестероидни противовъзпалителни средства.

Ако се появят зрителни смущения като двойно виждане, лечението трябва да се преустанови.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременното приложение на кетопрофен със следните лекарствени продукти:

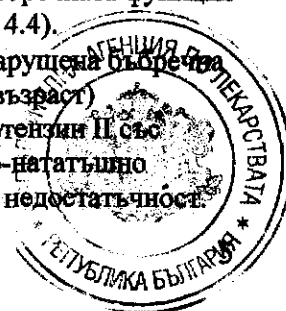
- *Други НСПВС* (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2) и салицилати във високи дози: поради повишен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.
- *Антикоагуланти*
Повишен риск от кървене
 - Хепарин
 - Антагонисти на витамин К (като варфарин)
 - Инхибитори на тромбоцитната агрегация (като тиклопидин, клопидогрел)
 - Инхибитори на тромбин (като дабигатран)
 - Директни инхибитори на фактор Ха (като аликсабан, ривароксабан, едоксабан)
Ако едновременната употреба не може да се избегне, пациентът трябва да бъде проследяван внимателно.
- *Литий*: поради риск от повишаване на плазмените нива на литий, които понякога 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.

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен налага прилагането на предпазни мерки:

Лекарствени продукти и терапевтични категории, които могат да предизвикат хиперкалиемия (напр. калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти, НСПВС, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), циклоспорин, такролимус и триметоприм)

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши когато горепосочените лекарствени продукти се приемат едновременно.

- *Диуретици*: пациентите, особено дехидратирани пациенти, приемащи диуретици, са с повишен риск от развитие на бъбречна недостатъчност, дължаща се на намаленото бъбречно отделяне 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 (вижте точка 4.4).
- *АСЕ инхибитори и антагонисти на ангиотензин II*: при пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала 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 напреднала възраст, контролът трябва да се осъществява по-често.
- *Пентоксифилин*: има повишен риск от кървене. Необходимо е по-често клинично наблюдение и контрол на времето на кървене.
- *Тенофовир*: едновременния прием на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.
- *Никорандил*: едновременния прием на никорандил и НСПВС може да повиши риска от сериозни усложнения като стомашно-чревна улцерация, перфорация и хеморагия (вж. точка 4.4).
- *Сърдечни гликозиди*: не е показано фармакокинетично взаимодействие между кетопрофен и дигоксин. Въпреки това се препоръчва повишено внимание, особено при пациенти с бъбречно нарушение, тъй като НСПВС могат да понижат бъбречната функция и бъбречния клирънс на сърдечните гликозиди.
- *Кортикостероиди*: поради повишен риск от стомашно-чревни улцерации или кървене (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен изисква повишено внимание:

- *Антихипертензивни средства* (бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, диуретици): поради съществуващия риск от намалена антихипертензивна активност (инхибиция на вазодилатиращите простагландини от НСПВС).
- *Тромболитици*: поради повишения риск от кървене.
- *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)*: поради повишен риск от стомашно-чревни кървене (вижте точка 4.4).
- *Пробенецид*: едновременната употреба може значително да намали плазмения клирънс на кетопрофен.

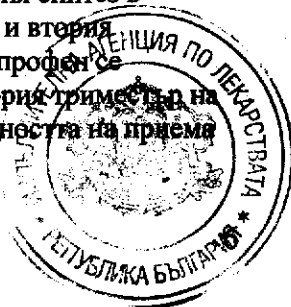
Лекарствени комбинации, които трябва да се вземат предвид:

- *Циклоспорин и такролимус*: поради повишен риск от адитивни нефротоксични ефекти, особено при пациенти в старческа възраст.
- *Антикоагуланти*: НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагулантите като варфарин (вижте точка 4.4).
- *Антиагреганти*: повишен риск от стомашно-чревни хеморагии (вижте точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може обратимо да повлияе бременността и/или развитието на ембриона/плода. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от аборт и от сърдечна малформация и гастросхизис след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдова малформация се повишава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че рискът се повишава с повишаване на дозата и удължаване на продължителността на терапията. Доказано е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до по-честа пре- и постимплантационна загуба на ембриона и ембриофетален леталитет. В допълнение е съобщено за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови при животните, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенеза. Кетопрофен не трябва да се предписва през първия и втория триместър на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако кетопрофен се предписва на жена, опитваща се да забременее, или по време на първия и втория триместър на бременността ѝ, дозата трябва да бъде възможно най-ниската и продължителността на приема възможно най-къса.



По време на третия триместър на бременността прилагането на всеки инхибитор на простагландиновия синтез може да изложи фетуса на следното:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион.

а едновременно майката в края на бременността и новороденото на:

- възможно удължено време на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което да има за резултат забавено или пролонгирано раждане.

Следователно кетопрофен е противопоказан през третия триместър на бременността.

Кърмене

Няма налични данни за екскрецията на кетопрофен в майчиното мляко. Кетопрофен не се препоръчва за кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от сънливост, замаяност или конвулсии и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако почувстват подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Класификация на нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции са съобщени при употребата на кетопрофен при възрастни:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза

Редки: хеморагична анемия

С неизвестна честота: костно мозъчна недостатъчност, хемолитична анемия, левкопения

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (вкл. шок)

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: Хипонатриемия, хиперкалиемия (вж. точка 4.4)

Психични нарушения

С неизвестна честота: объркване, промяна в настроението

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност, парестезия

Нечести: сънливост

С неизвестна честота: асептичен менингит, конвулсии, дисгеузия, вертиго

Нарушения на очите



Редки: замъглено зрение (вижте точка 4.4)

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

С неизвестна честота: хипертония, вазодилатация, васкулит (включително левкоцитокластен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит, бронхоспазъм (особено при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС)

Редки: астма

Стомашно-чревни нарушения

Най-честите нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Могат да възникнат пептични язви, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога с фатален изход, особено при пациенти в напреднала възраст (вижте точка 4.4). Гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматит, екзацербация на колит и на болестта на Крон (вижте точка 4.4) са съобщавани след прием на лекарството. По-рядко е наблюдаван гастрит.

Много чести: диспепсия

Чести: гадене, коремна болка, диария, констипация, флатуленция, повръщане, стоматит

Нечести: гастрит

Редки: пептична язва

Много редки: обостряне на колит или болестта на Крон, гастро-интестинален кръвоизлив и перфорация, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, повишени трансаминази, повишен серумен билирубин в резултат на чернодробни нарушения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив

Нечести: алоpecia, уртикария, пруритус

Редки: фоточувствителност

Много редки: булозни реакции, включително токсична епидермална некролиза и Stevens-Johnson синдром

С неизвестна честота: ангиоедем, остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

С неизвестна честота: абнормни бъбречни функционални тестове

Общи нарушения

Нечести: едем, умора

Изследвания

Редки: наддаване на тегло



Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и продължителен прием) могат да бъдат свързани с повишен риск от артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или мозъчен удар) (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

За случаи на предозиране е съобщавано при дози, достигащи 2,5 g кетопрофен. В повечето случаи наблюдаваните симптоми са бенигнни и ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастриума.

В случаи на съмнение за масивно предозиране се препоръчва стомашна промивка и симптоматично и поддържащо лечение, компенсиращо дехидратацията, като отделянето на урина се контролира, а ако е налице ацидоза, тя се коригира. Ако е налице бъбречна недостатъчност, хемодиализата може да е от полза при елиминирането на циркулиращия лекарствен продукт. Няма специфичен антидот при предозиране с кетопрофен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни средства
АТС код: M01AE03- кетопрофен

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

Кетопрофен се резорбира веднага от гастро-интестиналния тракт. След перорално приложение на 100 mg кетопрофен, максимални плазмени концентрации (10,4 µg/ml) се достигат след 1 час и 22 минути. Бионаличността на кетопрофен след перорално приложение на 50 mg е 90% и се увеличава линейно с нарастване на дозата. Кетопрофен е рацемична смес, но фармакокинетиката на двата енантиомера е подобна.

Разпределение

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



след приложението на 100 mg кетопрофен, плазмената му концентрация е приблизително 3 $\mu\text{g/ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност 1,5 $\mu\text{g/ml}$. След 9 часа плазмената му концентрация е 0,3 $\mu\text{g/ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност 0,8 $\mu\text{g/ml}$. Това означава, че кетопрофен пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Когато кетопрофен се приема с храна резорбцията е забавена и плазмените концентрации леко понижени, но бионаличността е същата. След перорално приложение на 50 mg кетопрофен четири пъти дневно с храна, максималните плазмени концентрации от 3,9 $\mu\text{g/ml}$ са достигнати след 1,5 часа, в сравнение с 2,0 $\mu\text{g/ml}$ след 2 часа при приемането му на гладно. 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 $\mu\text{g/ml}$.

Биотрансформация и елиминирание

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 биологичния 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 биологичния му полуживот се удължава с 1 час.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

При пациенти с чернодробна недостатъчност, вероятно поради хипоалбуминемия (несвързан биологично активен кетопрофен), концентрацията на кетопрофен е приблизително двойна, което означава, че най-ниската дневна доза осигурява необходимия терапевтичен ефект.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънса на кетопрофен е намален. При тежка бъбречна недостатъчност е необходимо понижение на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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.

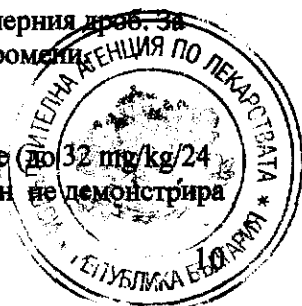
Хронична токсичност

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 indomethacin, 50% от животните са умрели при доза от 6 mg indomethacin 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 животните 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

Съдържание на капсулата:

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден, безводен

Капсула:

Желатин
Титаниев диоксид E 171
Оцветител патент синьо V (E 131)

6.2 Несъвместимости

Няма такива.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка при температура под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от тъмно стъкло (хидролитичен клас III), съдържащи 10 или 20 капсули; картонени външни опаковки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20011125



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

Първо разрешаване: 20.11.2001

Първо подновяване на РУ: 29.12.2006

Второ подновяване на РУ: 30.03.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2018

