

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 1 от 11

1. Търговско име на лекарствения продукт

Ketonal®
/Кетонал/

2. Количествен и качествен състав

Всяка ампула от 2 ml съдържа 100 mg ketoprofen.

За помощните вещества вж. 6.1.

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор.

Безцветен до леко жълтеникав бистър разтвор, практически свободен от видими частици.

4. Клинични данни

4.1. Показания

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

Показанията за употреба на Ketonal® са:

Болка:

- постоперативна болка
- болезнена менструация
- болка в резултат на костни туморни метастази
- посттравматична болка

Ревматични заболявания:

- ревматоиден артрит
- серологично негативен спондилоартрит (анкилозираш спондилит, псориатичен артрит, реактивен артрит)
- подагра, псевдоподагра
- остеоартрит
- извънставен ревматизъм (тендинит, бурсит, капсулит на рамото).

4.2. Дозировка и начин на употреба

За парентерална употреба.

Препоръчителни дозировки:

Възрастни и деца над 15 години:

Интрамускулно приложение: препоръчителната интрамускулна дозировка е една ампула (100 mg) един или два пъти дневно.

Ако е необходимо лечението може да се съпроводи от перорална, ректална или трансдермална терапия.

Интравенозна инфузия: инфузията трябва да се прилага само в болнични условия за период от ½ -1 час до максимум 48 часа.

Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 09 25 23-10-04

Одобрено: 6 / 9.10.07

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 2 от 11

Интермитентна интравенозна инфузия: 100-200 mg ketoprofen, разредени в 100 ml 0.9 % натриев хлорид се прилагат за ½ -1 час; инфузията се повтаря през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Продължителна интравенозна инфузия: 100-200 mg ketoprofen, разредени в 500 ml инфузионен разтвор (0.9% натриев хлорид, Ringer лактат, глюкоза) се прилагат за период от 8 часа, инфузията може да се повтаря през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

Ketoprofen може да се комбинира с централно действащи аналгетици; може да се комбинира с морфин в една и съща банка: 10-20 mg morphine и 100-200 mg ketoprofen се разреждат в 500 ml 0.9% натриев хлорид или Ringer lactate и се прилагат през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

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

Максималната дневна доза ketoprofen (за всички дозови форми) е 200 mg. Преди да се започне лечение с 200 mg ketoprofen дневно, трябва да се прецени отношението риск/полза. По-високи дози не са препоръчителни (вж. 4.4).

Пациенти в напреднала възраст:

Пациентите в напреднала възраст са под повишен риск от сериозни нежелани реакции. При необходимост се използва най-ниската доза и пациента се проследява за стомашно-чревно кървене за 4 седмици след започване на терапията.

Педиатрични пациенти:

Не се прилага и няма установена дозировка.

Предупреждение:

Не смесвайте tramadol и ketoprofen в една и съща банка, тъй като се образува преципитат. Банките за инфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като ketoprofen е чувствителен към светлина.

4.3. Противопоказания

Ketonal® е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към ketoprofen или някоя от съставките на продукта. Ketonal® е също противопоказан:

- при пациенти с анамнеза за астма, уртикария или алергични реакции, индуцирани от ketoprofen или подобни субстанции като други нестероидни противовъзпалителни лекарства или салицилати;
- при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- за лечение на периперативна болка при коронарен байпас;
- при пациенти с анамнеза за хронична диспепсия;
- при пациенти с активна пептична язва или минали гастроинтестинални кръвоизливи, улцерации или перфорации;
- при пациенти с гастроинтестинални кръвоизливи, мозъчно-съдови или други активни кръвоизливи;
- при пациенти, които са склонни към кръвоизливи;

- при пациенти с тежко бъбречно нарушение;
- при пациенти с тежко чернодробно нарушение;
- при пациенти с астма или ринит;
- през последния триместър от бременността (вж. 4.6.);
- при деца под 15 години.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прилагането на Ketonal® с други нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВП), вкл. COX-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 (вж. т. 4.2 и гастроинтестиналния и сърдечно-съдовия риск по-долу).

Пациентите в напреднала възраст са под повишен риск от сериозни нежелани реакции към НСПВП, особено от кървене от стомашно-чревния тракт и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. 4.2).

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация и перфорация:

Кръвоизлив или гастроинтестинална перфорация може да възникне внезапно, без предшестващи симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции.

Някои епидемиологични данни предполагат, че ketoprofen може да бъде свързан с висок риск от сериозна гастроинтестинална токсичност, доказана при други НСПВП, особено във високи дози (вж. 4.2 и 4.3).

Рискът от кървене от стомашно-чревния тракт се увеличава с повишаване дозите на НСПВП при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. 4.3) и при пациенти в напреднала възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниски дози.

При тези пациенти, както и при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, повишаващи гастроинтестиналния риск (вж. по-долу и т. 4.5.) трябва да се обсъди комбинирана терапия с протективни агенти (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа).

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено когато са в напреднала възраст трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната област (особено кървене от стомашно-чревния тракт) предимно в началния етап на лечението.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, повишаващи риска от разязвяване или кървене каквито са пероралните кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на серотониновия реъптейк (SSRI) или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. 4.5).

Ако възникне гастроинтестинално кървене или разязвяване при пациенти, приемащи Ketonal®, лечението трябва да се прекрати.

НСПВП трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), поради възможна екзацербация (вж. 4.8).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти: Изисква се редовно проследяване при пациенти с хипертония и/или лека до умерена конгестивна

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 4 от 11

сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани задръжка на течности и оток по време на терапия с НСПВП.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВП (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до повишен риск от артериални тромбози (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вж. 4.4). Няма достатъчно данни, които да изключват такъв риск при ketoprofen.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, потвърдена ИБС, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с ketoprofen само след внимателна преценка. 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).

Пациенти с астма, асоциирана с хроничен ринит, хроничен синусит и/или назални полипи са по-вероятни за проява на алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина и/или НСПВП в сравнение с общата популация. Прилагането на този продукт може да предизвика астматичен пристъп (вж. 4.3). При пациенти с нарушения в хемостазата, хемофилия, болест на фон Вилебранд, тежка тромбоцитопения, бъбречна или чернодробна недостатъчност и при пациенти, третирани с антикоагуланти (кумаринови и хепаринови производни, главно нискомолекулни хепарини) също е необходимо внимание.

Бъбречната функция и отделянето на урина трябва да бъдат следени при пациенти с бъбречно и чернодробно нарушение, при пациенти на диуретично лечение, след големи хирургични операции, хиповолемия и особено при пациенти в напреднала възраст.

Ketoprofen трябва да се назначава внимателно на алкохолици.

Сериозни **кожни реакции**, някои от тях фатални, вкл. ексфолиативен дерматит, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. 4.8). Пациентите са под най-голям риск от проявата на тези реакции в началото на терапията. В по-голям брой от случаите те се появяват през първия месец от лечението. Приемът на Ketonal® трябва да се прекрати при първите симптоми на кожен обрив, лезии по лигавиците или други признаци на свръхчувствителност.

Както всяко продължително лечение с НСПВП, особено при пациенти в напреднала възраст, лечението с ketoprofen също изисква мониториране на кръвната картина, както и бъбречната и чернодробната функция. Ако креатининовия клирънс на пациента е по-нисък от 0,33 ml/s (20 ml/min), дозата на ketoprofen трябва да се адаптира.

Както всички, ketoprofen може да маскира признаците и симптомите на инфекциозно заболяване.

Приемането на продукта трябва да се преустанови преди големи хирургични операции.

Употребата на ketoprofen може да повлияе фертилитета и не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят. При жени, които не могат да забременеят или които провеждат изследвания за стерилитет, приемът на ketoprofen трябва да се преустанови.

Ketonal® разтвор за инжекции съдържа 12,3 об.% (V/V) етанол. Всяка доза от 2 ml съдържа 0,2 g етанол. Това трябва да се има предвид при пациенти,

страдащи от алкохолизъм, пациенти с мозъчни увреждания, бременни или кърмещи жени и при деца.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ketoprofen се свързва във висока степен с плазмените протеини и едновременно приложение с други лекарства, които се свързват с плазмените протеини, напр. антикоагуланти, сулфонамиди, хидантоини, може да наложи промяна в дозировката, за да се избегне повишаване нивата на тези лекарства в резултат на конкуриране за протеин-свързващите места.

Ketoprofen не трябва да се използва едновременно с други НСПВП и салицилати.

Кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревни улцерации или хеморагии (вж. 4.4).

Антикоагуланти: НСПВП могат да засилят ефектите на антикоагулантите като warfarin (вж. 4.4).

Тромботични антиагреганти и селективни инхибитори на серотониновия реъптейк (SSRI): повишен риск от стомашно-чревни хеморагии (вж. 4.4).

Антихипертензивни лекарства: Ketoprofen намалява ефектите на антихипертензивните лекарства.

Диуретици: Ketoprofen намалява ефектите на диуретиците. Диуретиците повишават риска от нефротоксичност на НСПВП.

Рискът от бъбречно увреждане е по-голям при пациенти, приемащи диуретици и антихипертензивни лекарства или ACE инхибитори едновременно с НСПВП.

Някои вещества или терапевтични групи лекарства имат свойство да доведат до хиперкалиемия: калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, НСПВП, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), cyclosporine, tacrolimus и trimethoprim.

Ketoprofen повишава ефектите на пероралните антидиабетни лекарства и някои антиепилептици (phenytoine).

Сърдечни гликозиди: НСПВП могат да влошат сърдечната недостатъчност, да намалят скоростта на гломерулна филтрация и повишат плазмените нива на гликозидите.

Литий: Намалено елиминиране на литий. При инициране на терапията с ketoprofen при пациенти, получаващи литий или при промяна на дозировката на ketoprofen, плазмените концентрации на литий трябва да се мониторира и пациента да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на литиева интоксикация.

Cyclosporine: повишен риск от нефротоксичност.

Methotrexate: тежка, понякога фатална токсичност възниква след прилагане на НСПВП, вкл. ketoprofen, едновременно с methotrexate (особено при лечение с високи дози). Токсичността е свързана с повишени и удължени кръвни концентрации на methotrexate.

Mifepristone: Ефектът на mifepristone може да бъде понижен при едновременната му употреба с НСПВП. Ето защо, НСПВП не трябва да се приемат 8-12 дни след употребата на mifepristone.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на употребата на ketoprofen по време на бременност не е доказана. През първия и втория триместър, бременните жени могат да приемат ketoprofen само, ако очакваната полза надвишава потенциалния риск.

Употребата на НСПВП по време на последния триместър от бременността не е разрешена. НСПВП могат да причинят забавяне на родилния процес, преждевременно затваряне на протока на Botallo и белодробна хипертония у новороденото.

По време на лечение с ketoprofen кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При малък брой чувствителни индивиди, НСПВП могат да причинят замаяност, световъртеж и сънливост. В такива случаи пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Леки нежелани реакции, обикновено преходни, главно от страна на гастроинтестиналния тракт като диспепсия, гадене, повръщане, запек, диария, киселини в стомаха и различни видове дискомфорт в коремната област.

Други леки реакции, които могат да се проявят по-рядко са главоболие, замаяност, световъртеж, лека обърканост, сънливост, оток, промени в настроението и безсъние.

По-сериозни стомашно-чревни нежелани реакции като улцерозен колит, мелена, хематемезис, пептична язва, стомашно-чревни хеморагии или перфорация, гастрит могат да възникнат рядко.

При проява на сериозни нежелани реакции лечението трябва да се прекрати.

Класификацията на нежеланите реакции, според "MedDRA" е по органна специфичност и честота на възникване:

Много често ($\geq 1/10$);

Често ($\geq 1/100$, $<1/10$);

Нечесто ($\geq 1/1000$, $<1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$);

Много редки ($<1/10\ 000$), вкл. отделни случаи.

Кръв и лимфна система

Нечести: анемия, хемолиза, пурпура, тромбоцитопения, агранулоцитоза. Високи дози ketoprofen могат да инхибират тромбоцитната агрегация, да удължат времето на кръвене и да причинят епистаксис и синини.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 7 от 11

Нарушения на имунната система

Реакциите на свръхчувствителност могат да бъдат неспецифични реакции и анафилаксия.

Нечести: кожни алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан). Реакции от страна на респираторния тракт, включващи астма, влошена астма, бронхоспазъм или диспнея (особено при пациенти, свръхчувствителни към ацетилсалицилова киселина и други НСПВП).

Много редки: ангиоедем и анафилаксия.

Психиатрични нарушения

Чести: Депресия, нервност, кошмари и сънливост.

Редки: Делириум със зрителни и слухови халюцинации, нарушени ориентация и реч.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, астения, слабост, умора, замаяност, вертиго, парестезия.

Много редки: Съобщен е случай на псевдотумор церебри.

Нарушения на очите

Чести: Зрителни нарушения.

Много рядко: Съобщен е случай на конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: тинитус.

Сърдечно-съдова система

Чести: оток.

Нечести: сърдечна недостатъчност, артериална хипертония.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВП (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до повишен риск от артериални тромбози (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вж. 4.4). Няма достатъчно данни, които да изключват такъв риск при ketoprofen.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Хемоптиза, диспнея, фарингит, ринит, бронхоспазъм, оток на ларинкса (симптоми на алергична реакция).

Редки: Има вероятност от пристъп на астма.

Стомашно-чревни нарушения

Най-честите нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт.

Много чести: диспепсия.

Чести: гадене, коремна болка, диария, констипация, флатуленция, анорексия, повръщане и стоматит.

Много редки: колит, чревна перфорация (като усложнение на дивертикули), обостряне на улцеративен колит или болест на Крон, ентеропатия с перфорация, улцерация, стриктури.

Ентеропатията може да се съпътства от леки кръвоизливи и загуба на протеини.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 8 от 11

Съобщен е случай на перфорация на дебелото черво при жена в напреднала възраст.

Пептични язви, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога фатални могат да възникнат, особено при хора в напреднала възраст (вж. 4.4). Улцерация, кръвоизлив или перфорация може да се развие в 1% от пациентите след 3 до 6 месеца на лечението или в 2 до 4% от пациентите след 1 година от лечението с НСПВП.

Мелена, хематемезис и обостряне на колит и болест на Крон (вж. 4.4) са съобщавани след прием на НСПВП. По-рядко е наблюдаван гастрит.

Хепатобилиарни нарушения

Много рядко: сериозни чернодробни нарушения с иктер и хепатит по време на лечение с НСПВП.

Нарушения на кожата и подлежащата тъкан

Често: кожен обрив.

Нечесто: Алопеция, екзема, пурпура-подобен обрив, изпотяване, уртикария и ексфолиативен дерматит.

Рядко: Фоточувствителност или фотодерматит.

Много рядко: Булозни реакции, включително токсична епидермална некролиза и Stevens-Johnson синдром.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много рядки: остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, нефротичен синдром и остър пиелонефрит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечесто: Менометрорагия.

Изследвания

Много често: ограничено увеличаване на стойностите на чернодробните показатели.

Нечесто: значително повишаване на ALT (SGPT) или AST (SGOT) стойностите при лечение с НСПВП.

Ketoprofen потиска тромбоцитната агрегация и така удължава времето на кървене.

Реакции на мястото на приложение

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

4.9. Предозиране

Няма достатъчно данни за предозиране на ketoprofen. Както при другите НСПВП, ketoprofen може да причини гадене, повръщане, епигастрална болка, хематемезис, мелена, нарушено съзнание, респираторна депресия, конвулсии, понижена бъбречна функция и бъбречна недостатъчност. Лечението е симптоматично: H₂-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и простагландини облекчават вредните ефекти на ketoprofen върху стомашно-чревния тракт.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни лекарства
АТС код: M01AE03- ketoprofen

Механизъм на действие

Ketoprofen 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.

Ketoprofen 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 ketoprofen не е известен, вероятно инхибира простагландиновия синтез в ЦНС (най-вероятно в хипоталамуса).

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Средните плазмени нива 5 минути след интравенозна инфузия и 4 минути след прекратяване на приложението са $26.4 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$. Бионаличността е 90%.

Разпределение

Ketoprofen е 99% свързан с плазмените протеини, главно с албумина. Неговият обем на разпределение в тъканите е 0.1-0.2 l/kg. Ketoprofen прониква в синовиалната течност. Три часа след приложението на 100 mg ketoprofen, 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 ketoprofen пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Равновесните концентрации на ketoprofen се достигат 24 часа след приложението му. При хора в напреднала възраст, равновесните концентрации се достигат след 8.7 часа и възлизат на $6.3 \mu\text{g/ml}$. 15 минути след еднократна интрамускулна доза от 100 mg ketoprofen, са регистрирани концентрации в серума и цереброспиналната течност. Максимални плазмени концентрации на ketoprofen се достигат след 2 часа ($1.3 \mu\text{g/ml}$).

Метаболизъм и елиминиране

Ketoprofen 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 ketoprofen 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, ketoprofen се елиминира по-бавно и биологичния му полуживот се удължава с 1 час. При пациенти с чернодробна

недостатъчност, ketoprofen може да кумулира в тъканите. Метаболизмът и елиминирането на ketoprofen са по-бавни при хора в напреднала възраст. Този факт има клинично значение само при пациенти с намалена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След перорално приложение, LD₅₀ на ketoprofen при мишки е 360 mg/kg, при плъхове 160 mg/kg и при морски свинчета приблизително 1300 mg/kg. LD₅₀ на ketoprofen е няколко пъти по-висока от тази на индометацин.

Хронична токсичност

На плъхове са давани орални дози 2, 6 или 18 mg/kg ketoprofen, 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 орално дози от 3, 6 или 9 mg ketoprofen 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 намалела и е отбелязано повишение на теглото на слезката и черния дроб. За групата на преживелите животните не са докладвани 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. Ketoprofen 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

propylene glycol, etanol (12.3 vol%), benzyl alcohol, sodium hydroxide (за коригиране на pH), water for injection

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ketonal® 100 mg/ 2 ml

стр. 11 от 11

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не смесвайте tramadol и ketoprofen в една и съща банка, тъй като се образува преципитат. Банките за инфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като ketoprofen е чувствителен към светлина.

6.3. Срок на годност

3 години

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте продукта в оригиналната опаковка при температура под 25 °C. Съхранявайте на недостъпни за деца места.

6.5. Данни за опаковката

Ампули от 2 ml, кафяво стъкло, с хидролитична резистентност на вътрешната повърхност според ISO 4802.

Опаковки от 10 или 50 ампули.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenia

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20011207

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

19.12.2001

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Януари 2007