

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Ketonal 100 mg raztopina za injiciranje/infundiranje**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena ampula (2 ml) vsebuje 100 mg ketoprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- 2 ml raztopine vsebuje 200 mg etanola (96%).
- 2 ml raztopine vsebuje 40 mg benzilalkohola (E1519).
- 2 ml raztopine vsebuje 800 mg propilenglikola (E1520).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina je brezbarvna do rahlo rumenkasta in bistra, praktično brez vidnih delcev.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Ketoprofen je nesteroidni antirevmatik, ki deluje protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko.

Indikacije za uporabo zdravila Ketonal so:

*bolečine:*

- bolečine po operacijah
- boleča menstruacija
- bolečine pri kostnih zasevkih novotvorb
- bolečine po poškodbah

*revmatične bolezni:*

- revmatoidni artritis
- spondiloartritis (ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, reaktivni artritis)
- protin, psevdoprotin
- osteoartroza
- zunajsklepni revmatizem (tendinitis, burzitis, kapsulitis ramena).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za parenteralno uporabo.

Odmerjanje

Za lajšanje simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

Največji dnevni odmerek ketoprofena znaša 200 mg. Pred začetkom zdravljenja z 200 mg na dan je treba skrbno pretehtati razmerje tveganja v primerjavi s koristmi, uporaba večjih odmerkov pa ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 4.4).

*Odrasli in mladostniki, starejši od 15 let:*

Največji dnevni odmerek je 200 mg. Običajno se injekcija zdravila Ketonol ne uporablja dlje kot 3 dni zapored. Glede na zadovoljiv odziv se uvede peroralna terapija s Ketonol peroralnimi farmacevtskimi oblikami.

### ***Intramuskularna uporaba***

Intramuskularno dajemo injekcije 1-krat do 2-krat na dan po 1 ampulo (100 mg). Zdravilo se lahko, če je potrebno, kombinira s peroralno, rektalno ali dermalno obliko ketoprofena.

### ***Intravenska uporaba***

Ketoprofen v infuziji uporabljamo le v bolnišnicah. Infuzija se odmerja pol ure do 1 uro. Infuzijo se lahko uporabi največ 2 dni zapored.

#### ***Kratkotrajna intravenska infuzija***

100 do 200 mg ketoprofena razredčimo v 100 ml fiziološke raztopine, ki teče pol ure do 1 uro.

#### ***Dolgotrajna intravenska infuzija***

100 do 200 mg ketoprofena razredčimo v 500 ml infuzijske raztopine (fiziološka, Ringerjev laktat, glukoza), ki teče 8 ur.

Ketoprofen lahko kombiniramo s centralno delujočimi analgetiki; z morfijem ga lahko mešamo v isti steklenici: 10 do 20 mg morfija in 100 (do 200 ) mg ketoprofena razredčimo v 500 ml fiziološke raztopine ali Ringerjevega laktata.

*Starejši bolniki:*

Pri starejših je tveganje za nastanek resnih posledic neželenih učinkov večje. Priporočeno je, da se starejše začne zdraviti z najmanjšimi razpoložljivimi, še učinkovitimi odmerki.

*Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic:*

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, pri kateri je kreatininski očistek manjši od 0,33 ml/s (20 ml/min), je potrebno zmanjšati odmerek ketoprofena.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba ketoprofena kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter:*

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter in z zmanjšanimi koncentracijami serumskih albuminov je potrebno odmerke ketoprofena zmanjšati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba ketoprofena kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Pediatrična populacija:*

Zdravilo Ketonol je kontraindicirano pri otrocih mlajših od 15 let (glejte poglavje 4.3).

### **Opozorilo**

Tramadola in ketoprofena ne smete mešati v isti infuzijski raztopini, ker nastane oborina. Infuzijske steklenice morate zaradi fotolabilnosti ketoprofena oviti v temen papir ali aluminijasto folijo.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ketoprofen ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila Ketonal je kontraindicirana tudi:

- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli preobčutljivostne reakcije kot so bronhospazem, astmatske napade, rinitis, urtikarijo ali druge reakcije alergijskega tipa na ketoprofen, ASA ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID);
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem;
- pri zdravljenju bolečin, ki se pojavijo ob kirurškem posegu pri katerem se vstavi obvodni vsadek pri koronarni arteriji (CABG- coronary artery bypass graft);
- pri bolnikih z aktivno razjedo želodca ali pri bolnikih, pri katerih je kadar koli v preteklosti prišlo do krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih;
- pri bolnikih z gastrointestinalnimi krvavitvami, cerebrovaskularnimi krvavitvami ali drugimi aktivnimi krvavitvami;
- pri bolnikih s kronično dispepsijo v anamnezi;
- pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter;
- pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic;
- pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam;
- v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- pri otrocih, mlajših od 15 let;
- pri bolnikih z motnjami v strjevanju krvi ali sočasnem zdravljenju z antikoagulantmi.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Opozorila

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi utegnila povečati tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulant kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zdravila za preprečevanje agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina ali nikorandil (glejte poglavje 4.5), ki je vazodilator.

Sočasni uporabi ketoprofena z drugimi NSAIDs, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati.

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih: Pri uporabi vseh NSAIDs so poročali o pojavu krvavitev, razjed in perforacij v prebavilih, kar ima lahko za posledico smrt; lahko so se pojavile kadar koli med zdravljenjem, bodisi z opozorilnimi znaki ali brez njih, tako pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli resne težave s prebavili, kot pri tistih, ki takih težav v preteklosti niso imeli.

Nekateri epidemiološki podatki nakazujejo, da bi ketoprofen lahko bil povezan z velikim tveganjem za pojav resnega škodljivega delovanja na prebavila, ki je značilno za nekatera druga NSAIDs, še posebno pri velikih odmerkih (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.3).

Tveganje za pojav krvavitev, razjed in perforacij v prebavilih je večje pri večjih odmerkih NSAIDs, pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, še posebno, če je pri tem prišlo do zapleta s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3) in pri starejših bolnikih. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri teh bolnikih, pa tudi pri bolnikih, ki sočasno potrebujejo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, za katera obstaja verjetnost, da bodo povečala tveganja za pojav neželenih učinkov v prebavilih, bi bilo treba premisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja skupaj z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostolom in zaviralci protonске črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, pri katerih je v preteklosti prišlo do škodljivih učinkov na prebavila, še posebno če so starejši, morajo poročati o vsakem neobičajnem trebušnem simptomu (še posebno o krvavitvah v prebavilih), predvsem v začetnih obdobjih zdravljenja.

Starejši bolniki: Pri starejših bolnikih se neželene reakcije na NSAIDs pojavljajo pogosteje, še posebno krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2).

Kadar pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ketonal, pride do krvavitve ali razjede v prebavilih, je treba z zdravljenjem prenehati.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana s povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za ketoprofen.

### Previdnostni ukrepi

#### **Prikritje simptomov osnovnih okužb**

Zdravilo Ketonal lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo Ketonal daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

NSAIDs je treba pazljivo dajati bolnikom, ki so v preteklosti imeli bolezen prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), saj bi lahko prišlo do poslabšanja teh bolezni (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, cirozo in nefrozo, pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, pri bolnikih s kronično ledvično okvaro, zlasti če so starejši, je treba na začetku zdravljenja skrbno nadzorovati delovanje ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba ketoprofena inducira zmanjšanje pretoka krvi v ledvicah, kar je posledica zmanjšane sinteze prostaglandinov in vodi v močno poslabšanje ali ledvično odpoved.

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi NSAIDs so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Pri bolnikih z nenormalnimi vrednostmi testov jetrne funkcije ali z anamnezo jetrne bolezni je treba redno preverjati ravni transaminaz, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem.

Uporaba neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko zmanjša plodnost žensk, zato ni priporočljiva pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki težko zanosijo, ali tistih, pri katerih se izvajajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba premisliti o prenehanju zdravljenja s ketoprofenom.

Pri bolnikih z astmo v povezavi s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom in/ali nosnimi polipi, se alergijske reakcije po jemanju acetilsalicilne kisline in/ali NSAIDs pojavijo pogosteje

kot pri ostalih bolnikih. Uporaba teh zdravil lahko povzroči astmatični napad ali bronhospazem, zlasti pri bolnikih, alergičnih na acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za pojav želodčno-črevesnih krvavitev: relativno tveganje se poveča pri osebah z majhno telesno maso. Če pride do pojava krvavitve iz prebavil ali razjede, je treba z zdravljenjem takoj prenehati.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba preverjati krvno sliko ter delovanje jeter in ledvic.

**Hiperkaliemija:**

Hiperkaliemija, povzročena s sladkorno boleznijo ali sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki zadržujejo kalij (glejte poglavje 4.5). V takšnih primerih je treba redno nadzorovati ravni kalija.

Če so bolečine hude, se sme ketoprofen uporabiti v kombinaciji z derivati morfina.

Če se pojavijo motnje vida, na primer zamegljen vid, je treba zdravljenje prekiniti.

Ketoprofen je treba previdno uporabljati pri alkoholikih.

Pred večjim kirurškim posegom je treba z zdravljenjem prenehati.

#### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Ketonal**

Zdravilo Ketonal raztopina vsebuje etanol (96%). To zdravilo vsebuje 12,3 vol% etanola (alkohola), to je do 200 mg na odmerek, kar ustreza 5 ml piva oziroma 2 ml vina na odmerek. Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Zdravilo vsebuje benzilalkohol (E 1519).

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Pri nosečnicah in doječih materah je potrebna previdnost. Večje količine benzilalkohola se lahko kopičijo v telesu in povzročijo metabolično acidozo, glejte tudi poglavje 4.6.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki količine uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

Zdravilo vsebuje propilenglikol (E 1520).

Propilenglikol ni kazal škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, lahko pa pride do ploda in našli so ga v materinem mleku. Zaradi tega se je treba o dajanju propilenglikola nosečnicam in doječim materam odločati individualno.

Pri bolnikih z oslabiljeno ledvično in jetrno funkcijo je potreben medicinski nadzor, ker so poročali o različnih neželenih učinkih, povezanih z propilenglikolom, kot so ledvična disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna ledvična odpoved in jetrna disfunkcija.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kombinacije zdravil, ki niso priporočene

*Druga NSAID zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2) in velikimi odmerki salicilatov:*

Povečano tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.

***Antikoagulanti:***

Povečano tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

- heparin

- antagonisti vitamina K (kot je varfarin)

Zaviralci agregacije trombocitov (kot so tiklopidin, klopidogrel)

- zaviralci trombina (kot je dabigatran)

- neposredni zaviralci faktorja Xa (kot so apiksaban, rivaroksaban, edoksaban).

Če je sočasna uporaba neizogibna, je treba bolnika skrbno spremljati.

***Litij:***

Tveganje za zvišanje ravni litija v plazmi, ki lahko včasih dosežejo toksične vrednosti zaradi zmanjšanega izločanja litija skozi ledvice. Kadar je to potrebno, je treba koncentracijo litija v plazmi skrbno spremljati in prilagoditi raven odmerka med zdravljenjem z NSAID in po njem.

***Metotreksat v odmerkih, ki presegajo 15 mg/teden:***

Povečano tveganje hematotoksičnosti metotreksata, zlasti kadar je bil uporabljen v velikih odmerkih (> 15 mg/teden), ki je verjetno povezano z izpodrivanjem na beljakovine vezanega metotreksata in manjšim ledvičnim očistkom.

Med nadaljevanjem zdravljenja s ketoprofenom ali začetkom zdravljenja s ketoprofenom in zdravljenjem z metotreksatom mora preteči najmanj 12 ur.

**Kombinacije, ki zahtevajo previdnost**

***Diuretiki:***

Bolniki, zlasti dehidrirani bolniki, ki jemljejo diuretike, imajo večje tveganje za poslabšanje delovanja ledvic zaradi zmanjšanja pretoka krvi skozi ledvice, ki je posledica zaviranja sinteze prostaglandinov. Take bolnike je treba ustrezno hidrirati še pred začetkom sočasnega zdravljenja, na začetku zdravljenja pa spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

***Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II:***

Pri bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. dehidriranih bolnikih ali starostnikih) lahko sočasna uporaba zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklo-oksigenazo, povzroči dodatno poslabšanje ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic.

***Metotreksat v odmerkih, manjših od 15 mg/teden:***

V prvih tednih kombiniranega zdravljenja je treba tedensko spremljati krvne slike. Če je delovanje ledvic kakor koli spremenjeno ali če gre za starejšega bolnika, mora biti nadziranje pogostejše.

***Tenofovir:***

Pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata in velikih odmerkov ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) so pri bolnikih z dejavniki tveganja za ledvično disfunkcijo poročali o primerih akutne ledvične odpovedi. Pri sočasni uporabi NSAID in dizoproksiltenofovirata je potrebno ustrezno spremljati ledvično funkcijo.

***Nikorandil:***

Sočasna uporaba nikorandila in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za hude zaplete, kot so razjede prebavil, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.4).

***Srčni glikozidi:***

Farmakokinetična interakcija med ketoprofenom in digoksinom ni dokazana. Vendar je priporočljiva previdnost, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, ker lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo ledvično funkcijo in zmanjšajo ledvični očistek srčnih glikozidov.

*Kortikosteroidi:* povečano tveganje za pojav razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

*Pentoksifilin:*

Zveča se tveganje za pojav krvavitev. Potrebno je pogostejše klinično nadzorovanje bolnika in pogostejša kontrola časa trajanja krvavitve.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

*Antihipertenzivna zdravila (antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, zaviralci angiotenzin-konvertaze, diuretiki):*

Ketoprofen zmanjšuje učinke antihipertenzivov (inhibicija sinteze vazodilatatornih prostaglandinov).

*Trombolitiki:*

Povečano tveganje za krvavitve.

*Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs):*

Povečanje tveganja za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4.)

*Probenecid:*

Sočasna uporaba probenecida lahko znatno zmanjša plazemski očistek ketoprofena.

Kombinacije, o katerih je treba razmisliti

*Ciklosporin, takrolimus:*

Tveganje za pojav aditivne nefrotoksičnosti, še posebej pri starejših bolnikih.

**Tveganja, povezana s hiperkaliemijo:** nekatera zdravila ali skupine zdravil lahko povzročijo hiperkaliemijo, npr. soli s kalijem, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci angiotenzin-konvertaze, antagonisti angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila, heparini (nizko-molekularni ali nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus in trimetoprim. Pojav hiperkaliemije je lahko odvisen od prisotnosti kofaktorjev. Tveganje je večje, če so zgoraj navedena zdravila uporabljena sočasno.

**Tveganje, povezano s antitrombotičnim učinkom:** Do interakcij lahko pride pri sočasni uporabi več zdravil, ki zavirajo agregacijo trombocitov: tirofibana, eptifibarida, abciaksimaba in iloprost. Uporaba več antitrombotikov hkrati poveča tveganje za krvavitve.

## 4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov ima lahko škodljive učinke na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za pojav splava, srčnih malformacij in gastroshize, povezanih z uporabo zaviralcev sinteze prostaglandina v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije je bilo povečano z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno poveča s povečanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina je pri živalih pokazala povečano pre- in poimplantacijsko izgubo in embriofetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij pri živalih, vključno z malformacijami srca in ožilja. Ketoprofena med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ne smemo dajati, razen, če je to nujno potrebno.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Ketonol povzroči oligohidramnijo, ki je posledica ledvične disfunkcije pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je

po ukinitvi zdravljenja običajno reverzibilno. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti zdravila Ketonal ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če zdravilo, ki vsebuje ketoprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi ali je v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše. Od 20. tedna nosečnosti dalje je po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Ketonal treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Zdravljenje z zdravilom Ketonal je treba ukiniti, če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa.

Med tretjim trimesečjem nosečnosti se lahko pri plodu, ki je izpostavljen zaviralcem sinteze prostaglandinov, pojavijo:

- kardiopulmonalna toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprte arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- moteno delovanje ledvic (glejte zgoraj);

Pri materi in otroku, ki sta bila izpostavljena zaviralcem sinteze prostaglandinov, se lahko na koncu nosečnosti pojavi:

- možno podaljšanje časa krvavitve, zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih;
- zavrto krčenje maternice, kar povzroči zakasnel ali podaljšan porod.

Zaradi navedenega je ketoprofen v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

#### Dojenje

Ni podatkov o izločanju ketoprofena v materino mleko. Uporaba ketoprofena pri doječih materah ni priporočena.

#### Plodnost

Če zdravila, ki vsebujejo ketoprofen jemlje ženska, ki poskuša zanositi, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

Zdravilo vsebuje benzilalkohol, zato je pri nosečnicah in doječih materah potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Propilenglikol ni kazal škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj pri živalih ali ljudeh, lahko pa pride do ploda in našli so ga v materinem mleku. Zaradi tega se je treba o dajanju propilenglikola nosečnicam in doječim materam odločati individualno.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike je treba opozoriti na to, da lahko uporaba tega zdravila povzroči somnolenco, omotico ali konvulzije in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pojavijo ti simptomi.

Bolnike je treba opozoriti na možen pojav motenj vida. Če pri bolnikih do tega pride, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

**Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba z zdravljenjem prenehati.**

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja. Za pogostnost pojavljanja neželenih učinkov so bili uporabljeni naslednji kriteriji:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );



Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );  
Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );  
Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );  
Zelo redki ( $< 1/10.000$ );  
Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri uporabi ketoprofena so pri odraslih poročali o naslednjih neželenih učinkih:

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- redki: hemoragična anemija
- neznana: agranulocitoza, trombocitopenija, hemolitična anemija, levkopenija

#### Bolezni imunskega sistema

- neznana: anafilaktične reakcije (vključno s šokom)

#### Psihiatrične motnje

- neznana: zmedenost, spremembe razpoloženja, depresija, halucinacije

#### Presnovne in prehranske motnje

- neznana: hiponatriemija, hiperkaliemija (glejte poglavji 4.4. in 4.5)

#### Bolezni živčevja

- občasni: glavobol, omotičnost, somnolenca
- neznana: aseptični meningitis, konvulzije, vrtoglavica

#### Očesne bolezni

- redki: zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)

#### Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta

- redki: tinitus

#### Srčne bolezni

- neznana: srčno popuščanje

#### Žilne bolezni

- neznana: hipertenzija, vaskulitis (vključno z levkocistoklastičnim vaskulitisom)

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- redki: astma
- neznana: bronhospazem (zlasti pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za ASA in druge NSAID), rinitis

#### Bolezni prebavil

- pogosti: navzea, bruhanje
- občasni: zaprtje, driska, gastritis
- redki: stomatitis, peptična razjeda
- neznana: krvavitev in perforacija v prebavilih, nelagodje v prebavilih, bolečine v želodcu in redki primeri kolitisa, melena, hematemeza, pankreatitis

Neželeni učinki, ki so jih opazili najpogosteje, se nanašajo na prebavila. Lahko se pojavijo razjede v želodcu, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ki so včasih, še posebno pri starejših bolnikih, smrtne (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- redki: hepatitis, zvišane ravni transaminaz, zvišan serumski bilirubin zaradi hepatitisa

### Bolezni kože in podkožja

- občasni: izpuščaj, srbečica
- neznana: fotosenzitivnostne reakcije, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne kožne spremembe, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo, akutna generalizirana eksantemska pustuloza, poslabšanje kronične urtikarije

### Bolezni ledvic in sečil

- neznana: akutna ledvična odpoved, tubulointersticijski nefritis, nefritični sindrom, zadrževanje vode/natrija z možnim nastankom edema, hiperkaliemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5), organska poškodba ledvic, ki lahko povzroči akutno insuficienco ledvic: poročali so o posameznih primerih akutne tubularne nekroze in ledvične papilarne nekroze

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- občasni: edem
- neznana: poročali so o primerih bolečine in pekočega občutka na mestu injiciranja, vključno z livedoidnim dermatitisom, znanim kot Nicolauov sindrom

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana s povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odraslih so glavni znaki prevelikega odmerjanja glavobol, omotičnost, dremavost, navzea, bruhanje, driska in bolečine v trebuhu. V primerih hude zastrupitve so opazili hipotenzijo, respiratorno depresijo in krvavitve iz prebavil.

Bolnika je treba nemudoma premestiti na ustrezen bolnišnični oddelek, kjer bo prejel simptomatsko zdravljenje.

Ni specifičnega antidota.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, Derivati propionske kisline,  
oznaka ATC: M01AE03

### Mehanizem delovanja

Ketoprofen zavira nastajanje prostaglandinov in levkotrienov v telesnih tkivih tako, da zavira ciklooksigenazo, in sicer najmanj dva njena izoencima, ciklooksigenazo-1 (COX-1) in ciklooksigenazo-2 (COX-2), ki katalizirata nastanek prostaglandinov pri presnovi arahidonske kisline.

Ketoprofen stabilizira membrane lizosomov *in vitro* in *in vivo*, zavira nastajanje levkotrienov *in vitro* v velikih koncentracijah in delovanje bradikina *in vivo*.

Mehanizem protivročinskega delovanja ketoprofena ni znan, verjetno pa zavira nastajanje prostaglandinov v osrednjem živčevju (najbrž v hipotalamusu).

Ketoprofen pri nekaterih bolnicah zmanjša simptome, ki so povezani s primarno dismenorejo, in sicer verjetno tako, da zavira nastajanje in/ali učinkovitost prostaglandinov.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Povprečna plazemska koncentracija, merjena 5 minut po začetku intravenske infuzije 100 mg ketoprofena in 4 minute po končanem infundiranju je  $26,4 \pm 5,4$  mikrogramov/ml.

Biološka uporabnost ketoprofena je 90-odstotna.

Pri večini bolnikov, ki so prejeli ketoprofen intramuskularno, se je ketoprofen pojavil v krvi po 15 minutah, najvišje koncentracije pa so bile dosežene 2 uri po dajanju zdravila. Biološka uporabnost ketoprofen injekcij se je povečevala linearno z večanjem odmerka zdravila.

### Porazdelitev

Na plazemske beljakovine, predvsem na albumin, se veže 99 % ketoprofena. Porazdelitveni volumen v tkivih je 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen prodira v sinovijsko tekočino. Tri ure po uporabi 100 mg ketoprofena je njegova koncentracija v plazmi približno 3 mikrograme/ml, v sinovijski tekočini pa 1,5 mikrograme /ml. Po devetih urah je njegova koncentracija v plazmi 0,3 mikrograme/ml, v sinovijski tekočini pa 0,8 mikrograme/ml. To pomeni, da ketoprofen počasi prodira v sinovijsko tekočino in jo tudi počasi zapušča, njegova plazemska koncentracija pa se medtem še zmanjša. Stanje uravnovežene koncentracije ketoprofena nastane po 24 urah uporabe ketoprofena. Pri starejših bolnikih se je stanje ravnotežja pojavilo po 8,7 urah in je znašalo 6,3 mikrograme/ml.

Ketoprofen, ki ga apliciramo intramuskularno v enem odmerku, se pojavi v sinovijski tekočini po 15 minutah, največjo koncentracijo pa so namerili po 2 urah (1,3 mikrograme/ml).

### Biotransformacija

Ketoprofen se intenzivno presnavlja s pomočjo mikrosomskih encimov v jetrih. Veže se z glukuronsko kislino in se v taki obliki izloči iz organizma. Po peroralni uporabi je plazemski očistek ketoprofena 1,16 ml/min/kg. Zaradi hitre presnove je biološka razpolovna doba le dve uri. Ker se ketoprofen pretežno presnavlja v jetrih moramo upoštevati, da se v primeru jetrne insuficience podaljša razpolovna doba in je možno kopičenje.

### Izločanje

S sečem se izloči do 80 % ketoprofena: največ (več kot 90 %) v obliki ketoprofenovega glukuronida; približno 10 % se ga izloči z blatom. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se ketoprofen izloča počasneje, njegova biološka razpolovna doba pa se podaljša za eno uro.

## **Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov:**

### Jetrna insuficienca

Pri bolnikih z jetrno insuficienco se ketoporofen lahko kopiči v tkivih. Presnova in izločanje sta pri starejših ljudeh počasnejši. To je klinično pomembno le pri ljudeh z zmanjšanim delovanjem ledvic.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Toksičnost enkratnega odmerka

Po peroralni uporabi ketoprofena je bila LD<sub>50</sub> pri miših 360 mg/kg, pri podganah 160 mg/kg, pri budrah pa približno 1300 mg/kg. LD<sub>50</sub> ketoprofena je nekajkrat večja kot LD<sub>50</sub> indometacina.

#### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Podgane so štiri tedne peroralno dobivale po 2 mg, 6 mg ali 18 mg ketoprofena na kilogram telesne mase. Od šestega do 30. dneva je poginilo 10 % živali, ki so dobivale po 18 mg/kg, pri nekaterih pa so se pojavile razjede na sluznici prebavil. Enak odmerek ketoprofena je pri psih povzročil le razjede na sluznici prebavil, nobena žival pa ni poginila. Od živali, ki so dobivale 6 mg indometacina na kilogram telesne mase, jih je poginila polovica; poginile so vse živali, ki so dobivale po 18 mg indometacina na kilogram telesne mase.

V šestmesečni raziskavi so podgane peroralno dobivale po 3 mg, 6 mg ali 9 mg ketoprofena na kilogram telesne mase na dan. Po osmem tednu je poginilo 53 % samcev, ki so dobivali po 6 mg/kg, po odmerku 9 mg/kg pa 67 % samcev in 20 % samic. Pri živalih, ki so dobivale po 9 mg/kg, se je zmanjšala plazemska koncentracija vseh beljakovin ter zvečala teža vranice in jeter. Pri histopatoloških analizah tkiv preživelih živali niso odkrili značilnih bolezenskih sprememb.

#### Kancerogenost, mutagenost in vpliv na plodnost

V daljših toksikoloških raziskavah pri miših, ki so peroralno dobivale do 32 mg ketoprofena na kilogram telesne mase na dan, niso ugotovili kancerogenega delovanja zdravila. Amesov test ni potrdil mutagenih lastnosti. Ketoprofen ni vplival na plodnost podganjih samcev, ki so peroralno dobivali do 9 mg/kg/dan. Število implantacij pri podganjih samicah, ki so dobivale po 6 ali 9 mg ketoprofena na kilogram telesne mase na dan, se je zmanjšalo. Pri podganjih samcih in psih je bila motena spermatogeneza. Pri psih in opičjih samcih, ki so dobivali velike odmerke ketoprofena, se je zmanjšala teža testisov.

#### Teratogenost

Teratogenih učinkov in učinkov na zarodek pri miših, ki so dobivale do 12 mg ketoprofena na kilogram na dan, in podganah, ki so jim dajali do 9 mg/kg/dan, niso dokazali. Odmerki ketoprofena, ki so bili toksični za samice kuncev, so poškodovali zarodek, niso pa delovali teratogeno.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

propilenglikol (E1520)  
etanol (96 %)  
benzilalkohol (E1519)  
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Tramadola in ketoprofena ne smemo mešati v isti steklenici, ker nastane oborina.

Infuzijske steklenice moramo zaradi fotolabilnosti ketoprofena oviti v temen papir ali aluminijasto folijo.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Ampulo se vedno uporabi v enkratnem odmerku.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatle z 10 ali s 50 ampulami z 2 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje. Ampule iz rjavega stekla hidrolitske odpornosti tipa I PhEur.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/00840/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 12. 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 9. 2023