# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор

Ketoprofen-Tchaikapharma 100 mg/2 ml solution for injection

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 100 mg кетопрофен *(ketoproferi).*

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Кетопрофен 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 заболявалия.

Показанията за употребата на Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор са:

*Болка:*

* постоперативна болка;
* болезнена менструация;
* болка в резултат на костни туморни метастази;
* посттравматична болка.

*Ревматични заболявания:*

* ревматоиден артрит;
* серологично негативен спондилоартрит (анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит, реактивен артрит);
* подагра, псевдоподагра;
* остеоартрит;
* извънставен ревматизъм (тендинит, бурсит, капсулит на рамота).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

За парентерална употреба.

Препоръчителни дозировки:

Възрастни и деца над 15 години:

**Интрамускулио 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 ннфузия:** 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.

**Интермитентна интравенозна ннфузия:** 100-200 mg кетопрофен, разредени в 100 ml 0,9 % натриев хлорид, се прилагат за -1 час; инфузията се повтаря през 8 часа. Максималната дозировка е 200 mg за 24 часа.

**Продължителна интравенозна ннфузия:** 100-200 mg кетопрофен, разредени в 500 ml инфузионен разтвор (0,9 % натриев хлорид, Рингер 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.

Кетопрофен може да се комбинира с централно действащи аналгетици; може да се комбинира с морфин в една и съща банка: 10-20 mg морфин и 100-200 mg кетопрофен се разреждат в 500 ml 0,9 % натриев хлорид или Рингер лактат 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-кратко време, необходимо да се овладеят симптомите (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Максималната доза кетопрофен (за всички дозови форми) е 200 mg. Преди да се започне лечение с 200 mg кетопрофен дневно, трябва да се прецени отношението риск/полза. По-виоски дози не са препоръчителни (вж. Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

*Пациенти в старческа възраст:*

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

*Педиатрични пациенти:*

Не се прилага и няма установена дозировка.

**Предупреждение:**

Не смесвайта трамадол и кетопрофен в една и съща банка, тъй като се образува преципитат. Банките за ннфузия трябва да бъдат обвити в черна хартия или алуминиево фолио, тъй като кетопрофен е чувствителен към светлина.

## 4.3. Противопоказания

Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към кетопрофен или някоя от съставките на продукта. Кетопрофен- Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор също е противопоказан:

* при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност, проявяваща се с бронхоспазъм, астматични пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции, индуцирани от кетопрофен, ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства;
* при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
* при пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за рекурентна пептична язва/ кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказа улцерация или кървене): при пациенти с мозъчно-съдови или други активни кръвоизливи;
* при пациенти, които са склонни към кръвоизливи;
* при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност;
* при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност;
* при пациенти с астма или ринит;
* през последния триместър от бременността (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене);
* при деца под 15 години.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с медикаменти, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антиагреганти на тромбоцитите като ацетилсалицилова киселина (вижте точка 4.5).

Прилагането на Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор с други нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВП), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ-2), 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. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

*Кървене от стомашно-чревния тракт, улиераиия и перфорация:*

Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, гастроинтестинална перфорация улцерация или перфорация, които могат да бъдат и фатални, са съобщавани за всички НСПВС и могат да възникнат по всяко време на лечението, със или без предупреждаващи симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции в миналото.

Някои епидемиологични данни предполагат, че кетопрофен може да бъде свързан с висок риск от сериозна гастроинтестинална токсичност, доказана при други НСПВП, особено във високи дози (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 43 Противопоказания).

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. точка 4.3 Противопоказания) и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниски дози. При такива пациенти, както и при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, повишаващи гастроинтестиналния риск (вж. по-долу и точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие), трябва да се обсъди комбинирана терапия с протективни агенти (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

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

*Пациенти в старческа възраст*

При пациентите в старческа възраст е налице повишена честота на нежеланите лекарствени реакции към НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да фатални (вижте точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, повишаващи риска от разязвяване или кървене, каквито са пероралните кортикостероиди, антикоагуланти като варфин, селективни инхибитори на серотониновия реъптейк (SSR1) или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5 Взаимодействиe с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Ако възникне гастроинтестинално кървене или разязвяване при пациенти, приемащи Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор, 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 Крои) поради възможна екзацербация (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Ако възникне гастроинтестиално кървене или улцерация при пациенти, примащи Кетопрофен- Чайкафарма, лечението трябва да се прекрати.

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. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Няма достатъчно данни, които да изключват такъв риск при кетопрофен.

Сериозни **кожни реакции,** някои от тях фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Пациентите са под най-голям рискот проявата на тези реакции в началото на терапията. В по-голям брой от случаите те се появяват през първия месец от лечението. Приемът на Кетопрофен-Чайкафарма 100 mg/2 ml инжекционен разтвор трябва да се прекрати при първите симптоми на кожен обрив, лезии по лигавиците или други признаци на свръхчувствителност.

Предпазни мерки

При пациенти с активна пептична язва или с минали данни за такава.

Относителния риск от стомашно-чревно кървене се повишава при пациенти с ниска телесна маса. Ако възникне кървене от стомашно-чревния тракт, лечението трябва да се преустанови незабавно.

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

Необходимо е повишено внимание 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.

Пациенти с астма, асоциирана с хроничен ринит, хроничен синузит и/ или назални полипи са с по-висок риск от проява на алергия към ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Прилагането на този лекарствен продукт може да предизвика астматичен пристъп или бронхоспазъм, особено при пациенти, алергични към ацетилсалицилова киселина или НСПВС (вижте точка 4.3).

При започване на лечението, бъбречната функция трябва внимателно да бъде преценена при пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза или нефроза, при пациенти на диуретично лечение, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и особено ако пациентите са в старческа възраст. При тези пациенти прилагането на кетопрофен може да предизвика понижение на бъбречния поток, причинено от постагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация.

Както други НСПВС при наличие на инфекциозно заболяване противовъзпалителният, аналгетичният и антидепретичният ефект на кетопрофен може да маскира обичайните признаци на прогресия на инфекцията, какъвто признак е температурата.

При пациенти с абнормни функционални чернодробни тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, стойностите на трансаминазите трябва да се контролират периодично, особено при продължително лечение.

Броят на кръвните клетки, чернодробната и бъбречната функция трябва да се контролират при продължително лечение.

При опасност от хиперкалиемията (при диабет или едновременен прием на калий-съхраняващи диуретици) нивото на калий в кръвта трябва да се контролира редовно.

Прилагането на този лекарствен продукт трябва да се преустанови преди големи хирургични операции.

Употребата на НСПВС може да повлияе женския фертилитет и не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят. При жени, които не могат да забременеят или които провеждат изследвания за стерилитет, трябва да се обсъди преустановяване на приема на НСПВС.

При много силна болка кетопрофен може да се използва в комбинация с производни на морфин.

## 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 поришен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.

• Антикоагуланти (хепарин и варфарин) и инхибитори на тромбоцитната агрегация (напр. тиклопидин, клопидогрел): поради повишен риск от кървене (вижте точка 4.4). Ако едновременната употреба не може да избегне, пациентът трябва да бъде проследяван внимателно.

• Литий: поради риск от повишаване на плазмените нива на литий, които понякога могат да дотигнат 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 наизместване на свързания с плазмените белтъци метотрексат и на намаления му бъбречен клирънс. Необходимо е да изминат поне 12 часа приема на кетопрофен и прилагането на метотрексат.

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

• Диуретици: пациентите, особено дехидратираните пациенти, приемащи диуретици, са с повишен риск от развитие на бъбречна недостатъчност, дължаща се на намаления бъбречен поток 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.деходратирани 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 старчедса възраст, контролът трябва да се осъществява по-често.

• 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: поради повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте точка 4.4);

• Рискове, свързани с хиперкалиемия: някои лекарствени продукти или хранителни добавки могат да предизвикат хиперкалиемия. Това са калиеви соли, калий- съхраняващи диуретици, инхибитори на конвертиращия ензим, блокери на ангиотензин II рецепторите, НСПВС, хепарин (ниско молекулни или нефракционирани), циклоспорин, такролимус и триметоприм. Появата на хиперкалиемия може да зависи от присъствието на кофакгори. Рискът се повишава, когато се повишава, когато гореспоменатите лекарства се приемат едновременно с Кетопрофен-Чайкафарма;

• Рискове, свързани с антиагрегантен ефект: няколко субстанции влизат във взаимодействие поради своя антиагрегантен ефект: тирофибан, ептифибарид, абциксимаб и илопрост. Употребата на няколко антиагреганта повишава риска от кървене.

## 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 гастросьизис след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно­съдова 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 инхибтори на простагландиновия синтез води до пре- и постимплактационна 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 органогенезата. 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 забременнее, или по време на първия и втория триместър на бременността й, 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 *dictus arteriosus* и белодробна хипертония);
* Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион

а едновременно майката и плода в края на бременността и новороденото на:

* Вероятно 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 пролонгиране раждане.

Следователно кетопрофен е противопоказан през третия триместьв 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.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможни зрителни нарушения. Ако пациентите изпитат такива смущения, те не бива да шофират и да работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

*Много чести: (≥ 1/10);*

*Чести (≥ 1/100, < 1/10);*

*Нечести (≥ 1/1000, < 1/100);*

*Редки (≥ 1/10 000, < 1/1000);*

*Много редки (<1/10 000);*

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

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

*Нечести:* тромбоцитопения, агранулоцитоза.

*Редки:* хеморагична анемия, левкопения

Нарушения на имунната система

*Много редки:* анафлактични реакции (вкл. шок)

Психични нарушения

*С неизвестна честота:* промени в настроението

*Нарушения на нервната система*

*Чести:* главоболие,, замаяност.

*Нечести:* сънливост

*С неизвестна честота:* конвулсии.

*Нарушения на очите*

*Редки:* замъглено зрение (вижте точка 4.4)

*Нарушения на ухото и лабиринта*

Чести: тинитус.

*Сърдечни нарушения*

*С неизвестна честота:* сърдечна недостатъчност.

*Съдови нарушения*

*С неизвестна честота:* хипертония.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

*Нечести:* ринит, бронхоспазъм (особено при пациенти със 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 се наблюдават пептична язва, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). Гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, екзацербация на колит и на болестта на Крон (вж. точка 4.4) са съобщавани след прием. По- рядко е наблюдаван гастрит.

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

Много редки: колит, стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация

*Нечести:* гастрит.

*Редки:* пептична язва.

*Хепатобилиарни нарушения*

*Редки:* хепатит, повишени трансаминази, повишени нива на билирубин поради чернодробно нарушение.

*Нарушения на кожата и подлежащата тъкан*

*Чести:* кожен обрив.

*Нечести:* пруритус, алопеция, уртикария *Редки:* фоточувствителност

*Много редки:* булозни ерупции, включително токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson.

*С неизвестна честота:* влошаване на хронична уртикария, ангиодем.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Възможна е ретенция на вода/ соли с възможен едем, хиперкалиемия (вж. точки 4.4 и 4.5).

Възможна е органична бъбречна увреда, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност: съобщени са изолирани случаи на тубулна некроза и ренална папиларна некроза.

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

*Обши нарушения и ефекти на мястото на приложение*

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

*Нечести:* едем.

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

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или, фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване на Изпълнителна агенция по лекарствата. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата.

**България**

ул. .Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:4-35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

При възрастни пациенти основните признаци на предозиране са главоболие, замаяност, сънливост, гадене, повръщане, диария и коремна болка. При тежка интоксикация са наблюдавани хипотония, потискане на дишането и кървене от стомашно-чревния тракт. Пациент с предозиране трябва веднага да бъде прехвърлен в специализирано болнично отделение, където може да започне симптоматично лечение.

Няма специфичен антидот.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нестероидни противовъзпалителни лекарства АТС код: М01АЕ03.

*Механизъм на действие*

Кетопрофен има инхибиторен ефект върху простагландиновия и левкотриеновия синтез чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (поне двата изоензима СОХ-1 и СОХ-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

### Резорбция

Средните плазмени нива 5 минути след интравенозна инфузия и 4 минути след прекратяване на приложението са 26,4 ± 5,4 μg/ml. Бионаличността е 90 %.

### 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 3μg/ml, а концентрацията му в синовиалната течност е 1,5 μg/ml. След 9 часа плазмената му концентрация е 0,3 μg/ml, а концентрацията му синовиалната течност 0,8 μg/ml. Това означава, че кетопрофен пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Равновесните концентрации на кетопрофен 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 μg/ml. 15 минути след еднократна интрамускулна доза от 100 mg кетопрофен, са регистрирани концентрации в серума и цереброспиналната течност. Максимални плазмени концентрации на кетопрофен се достигат след 2 часа (1,3 μg/ml).

### Метаболизъм и елиминиране

Кетопрофен се метаболизира интензивно от чернодробните микрозомални ензими. Той се свързва с глюкороновата киселина и в тази форма се елиминира от тялото. След перорално приложение на кетопрофен неговият плазмен клирънс е 1,16 ml/min/kg. Поради бързия му метаболизъм, биологичния му полуживот е 2 часа. До 80% от концентрацията на кетопрофен се екскретира в 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 биологичният му полуживот се удължава с 1 час. При пациенти с чернодробна недостатъчност, кетопрофен може да кумулира в тъканите.

.Метаболизмът и елиминирането на кетопрофен 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 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 орални 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 индометацин, 50 % от животните са умрели при доза от 6 mg индометацин на килограм телесно тегло, 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 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 животни не са докладвани значими патологични промени.

*Каниерогенност, 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 инплантационните 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 някакви тератогенни или ембриотоксични ефекти. При отделни изследвания, проведени със зайци, токсичните за майките дози са били свързани с ембриотоксичност, но не и с тератогенност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

бул.” Г.М.Димитров”№1, гр. София 1172, България

тел.: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9603 703

e-mail: [info@tchaikapharma.com](mailto:info@tchaikapharma.com)

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080267

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо разрешаване: 12.12.2008

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2014 г.