

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketonal, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

1 ampułka (2 ml) zawiera 100 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ampułka (2 ml) zawiera 800 mg glikolu propylenowego, 200 mg etanolu 12,3% (v/v), 40 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny roztwór bez widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych schorzeń reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych.

#### Wskazania do podawania domięśniowego:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- choroba zwyrodnieniowa stawów
- bóle o umiarkowanym nasileniu

#### Wskazania do podawania dożylnego:

- bóle po zabiegach chirurgicznych

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie:

*Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat*

#### Podanie domięśniowe

1 ampułka (100 mg ketoprofenu) jeden lub dwa razy na dobę.

W razie potrzeby leczenie pozajelitowe może być uzupełnione leczeniem doustnym lub przezskórnym.

#### Podanie dożylnie

Ketoprofen w infuzji dożylniej można podawać jedynie w warunkach szpitalnych. Infuzję należy podawać w ciągu ½ do 1 godziny, przez maksymalnie 48 godzin.

Maksymalna dawka ketoprofenu wynosi 200 mg na dobę.

#### *Infuzja krótkotrwała*

Zawartość 1 do 2 ampulek (100 mg do 200 mg ketoprofenu) należy uzupełnić do 100 ml 0,9% roztworem chlorku sodu i podawać w ciągu ½ do 1 godziny. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę.

#### *Infuzja ciągła*

Zawartość 1 do 2 ampulek (100 mg do 200 mg ketoprofenu) należy uzupełnić do 500 ml płynem infuzyjnym (0,9% roztwór chlorku sodu, mleczanowy roztwór Ringera, 5% roztwór glukozy) i podawać w ciągu 8 godzin. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Maksymalna dawka wynosi 200 mg na dobę.

Ketoprofen można podawać jednocześnie z lekami przeciwbólowymi o działaniu ośrodkowym. Roztwór można mieszać w tej samej butelce z morfiną: 10 mg do 20 mg morfiny i 100 mg do 200 mg ketoprofenu rozcieńczyć w 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub mleczanowego roztworu Ringera. Infuzję można powtórzyć po 8 godzinach.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową ketoprofenu wynosi 200 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg na dobę należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane (patrz również punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie ketoprofenem należy z zasady rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki i kontynuować terapię najmniejszą dawką skuteczną.

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko ciężkich skutków działań niepożądanych jest większe.

#### **Uwaga**

- Nie wolno mieszać w tej samej butelce roztworu tramadolu i ketoprofenu ze względu na możliwość wytrącenia osadu.
- Butelki do infuzji należy owijać czarnym papierem lub folią aluminiową, gdyż ketoprofen jest wrażliwy na światło.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Występujące u pacjenta w przeszłości reakcje nadwrażliwości, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub innego rodzaju reakcje alergiczne wywołane podaniem ketoprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność serca
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy i (lub) krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (co najmniej dwa wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia)
- Skłonność do krwawień
- Ciężka niewydolność wątroby
- Ciężka niewydolność nerek

Stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane w przypadkach krwawienia mózgowego lub jakiegokolwiek czynnego krwawienia.

Domięśniowe podawanie ketoprofenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami hemostazy lub otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe.

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podawanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

##### *Maskowanie objawów zakażenia podstawowego*

Ketonal może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli Ketonal stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne (takie jak kwas acetylosalicylowy) lub nikorandyl (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Ketonal z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

##### *Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja*

W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), które mogą występować w dowolnym momencie leczenia, również bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Pewne dane epidemiologiczne sugerują, że w porównaniu z niektórymi innymi NLPZ stosowanie ketoprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach, może wiązać się z dużym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy (patrz również punkt 4.3).

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebyłą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych produktów leczniczych potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nieprawidłowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem.

Jeśli u pacjentów otrzymujących ketoprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, leczenie należy przerwać.

Ciężkie reakcje skórne (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, były bardzo rzadko opisywane w związku z zastosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest prawdopodobnie największe w początkowym okresie leczenia – w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości ketoprofen należy odstawić.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z niewydolnością serca, marskością i nerczycą, z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów otrzymujących leki moczopędne, pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią, pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza jeśli są w podeszłym wieku, konieczne jest uważne kontrolowanie ilości wydalanego moczu i czynności nerek na początku leczenia. Podanie tym pacjentom ketoprofenu może spowodować zmniejszenie perfuzji nerek na skutek hamowania syntezy prostaglandyn i prowadzić do dekompensacji czynności nerek.

Zgłaszano zwiększone ryzyko tętnicznych zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących NLPZ inne niż kwas acetylosalicylowy w bólach okołoperacyjnych w przypadku zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) lekką do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż podczas leczenia NLPZ opisywano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Podobnie jak inne NLPZ, ketoprofen może maskować objawy rozwijającego się zakażenia (takie jak gorączka) na skutek swoich przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych właściwości.

U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby lub z chorobami wątroby w wywiadzie należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia.

Wpływ na płodność kobiet, patrz punkt 4.6.

U pacjentów z astmą oskrzelową, współistniejącą z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa częściej niż u innych osób mogą występować reakcje alergiczne na kwas acetylosalicylowy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne. Podanie produktu Ketonal może wywołać napad astmy lub skurcz oskrzeli, zwłaszcza u osób uczulonych na kwas acetylosalicylowy i (lub) NLPZ (patrz punkt 4.3).

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego: względne ryzyko jest większe u pacjentów z małą masą ciała. Jeśli wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub powstanie wrzód, leczenie należy natychmiast przerwać.

Podczas długotrwałego leczenia należy badać morfologię krwi oraz czynność wątroby i nerek. U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/minutę (0,33 ml/sekundę), należy dostosować dawkę ketoprofenu.

#### *Hiperkaliemia*

U pacjentów z cukrzycą lub przyjmujących jednocześnie leki oszczędzające potas może się nasilić hiperkaliemia (patrz punkt 4.5). W takich warunkach konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia potasu.

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami hemostazy, hemofilią, chorobą von Willebranda, ciężką trombocytopenią i niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny i heparyny, zwłaszcza heparyny niskocząsteczkowe).

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym stosowanie produktu Ketonal należy przerwać.

Ketonal podawany dożylnie:

W razie silnego bólu ketoprofen można stosować w skojarzeniu z pochodnymi morfiny.

Ketonal zawiera 12,3% (v/v) etanolu. Każda dawka 2 ml zawiera 0,2 g etanolu, co jest równoważne 4 ml piwa (5% v/v) i 2 ml wina (12% v/v) na dawkę.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Ketonal zawiera alkohol benzylovowy. Każda dawka 2 ml zawiera 40 mg alkoholu benzylovowego. Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego produktu leczniczego, gdyż duża ilość alkoholu benzylovowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

Lek zawiera 800 mg glikolu propylenowego w każdej ampułce 2 ml.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ketoprofen wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza. Może wypierać z miejsc wiążących inne stosowane jednocześnie leki, które wiążą się z białkami (np. leki przeciwzakrzepowe, sulfonamidy, hydantoinę). Może być konieczne dostosowanie dawek tych leków, aby uniknąć zwiększonego stężenia w osoczu.

Leczenie skojarzone nie jest zalecane:

*Inne NLPZ (w tym z selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i duże dawki salicylanów*  
Zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego i krwawienia.

#### *Leki przeciwzakrzepowe*

Zwiększone ryzyko krwawienia

- heparyna
- antagoniści witaminy K (takie jak warfaryna)
- inhibitory agregacji płytek (takie jak tyklopidyna, kłopidogrel)

- inhibitory trombiny (takie jak dabigatran)
- bezpośrednio inhibitory czynnika Xa (takie jak apiksaban, rywaroksaban, edoksaban)

Jeśli jednocześnie podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

#### *Lit*

Ryzyko zwiększenia stężenia litu w osoczu, niekiedy do wartości toksycznych, na skutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego. W razie konieczności należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i dostosowywać jego dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia NLPZ.

#### *Metotreksat w dawkach większych niż 15 mg/tydzień*

Jednoczesne stosowanie metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) i NLPZ, w tym ketoprofenu, powodowało ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie. Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej metotreksatu, zwłaszcza stosowanego w dużych dawkach (>15 mg/tydzień), prawdopodobnie na skutek wypierania metotreksatu z miejsc wiążących z białkami i zmniejszonego klirensu nerkowego.

Należy zachować co najmniej 12-godzinną przerwę między odstawieniem lub rozpoczęciem stosowania ketoprofenu a podaniem metotreksatu.

#### Leczenie skojarzone wymagające ostrożności:

##### *Leki moczopędne*

Ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych.

Leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ.

U pacjentów (zwłaszcza odwodnionych) otrzymujących leki moczopędne istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek wtórnej do zmniejszonej perfuzji w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn. Pacjentów takich należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i na początku leczenia kontrolować u nich czynność nerek (patrz punkt 4.4).

##### *Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) skojarzone stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leku hamującego aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

##### *Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień*

W pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia należy raz w tygodniu kontrolować pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w razie stwierdzenia jakichkolwiek zmian czynności nerek lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.

##### *Tenofowir*

Jednoczesne stosowanie fumaranu tenofowiru dizoproksylu i NLPZ może zwiększyć ryzyko niewydolności nerek.

##### *Nikorandył*

Jednoczesne stosowanie nikorandyłu i NLPZ może zwiększyć ryzyko poważnych powikłań, takich jak owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok (patrz punkt 4.4).

##### *Glikozydy naparstnicy*

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej między ketoprofenem a digoksyną. Jednak zaleca się ostrożność, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż NLPZ mogą zmniejszać czynność nerek oraz klirens nerkowy glikozydów naparstnicy.

#### Skojarzone leczenie do rozważenia:

*Leki przeciwnadciśnieniowe (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne)*

Zmniejszenie skuteczności działania ketoprofenu (beta-adrenolityki).  
Ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

#### *Leki trombolityczne*

Zwiększone ryzyko krwawienia (w tym z przewodu pokarmowego).

#### *Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)*

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

#### *Cyklosporyna, takrolimus*

Ryzyko dodatkowego działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Ryzyko związane z hiperkaliemią

Niektóre produkty lecznicze lub klasy leków mogą wywoływać hiperkaliemię, np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory receptora angiotensyny II, NLPZ, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym. Wystąpienie hiperkaliemii może zależeć od współistnienia innych czynników. Ryzyko jest większe, gdy wymienione wyżej leki podawane są jednocześnie.

#### Ryzyko związane z działaniem przeciwplatekcyjnym

Niektóre substancje wchodzi w interakcje z ketoprofenem na skutek swojego działania przeciwplatekowego: tyrofiban, eptifibatyd, abcyksymab i iloprost. Stosowanie niektórych leków przeciwplatekowych zwiększa ryzyko krwawienia.

Ketoprofen nasila działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny).

Mifepryston: NLPZ mogą osłabić działanie mifeprystonu. Po podaniu mifeprystonu należy odczekać od 8 do 12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu.

Antybiotyki z grupy chinolonów: w przypadku jednoczesnego stosowania z NLPZ istnieje zwiększone ryzyko drgawek.

Ketoprofen może zmniejszyć skuteczność domacicznych środków antykoncepcyjnych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć szkodliwy wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia i rozwoju wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit.

Bezwzględne ryzyko wad dotyczących układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i wydłużeniem czasu leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę przed- i poimplantacyjną zarodków oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto stwierdzono, że podawanie zwierzętom inhibitora syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zwiększa częstość rozwoju różnych wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ketoprofenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać ketoprofenu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ketoprofen jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego

trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ketoprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu należy zaprzestać stosowania ketoprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej).

U matki i noworodka stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym ketoprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania ketoprofenu do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Stosowanie NLPZ, w tym ketoprofenu, może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Ketonal.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy ostrzec o wpływie niesteroidowych leków przeciwzapalnych na ośrodkowy układ nerwowy i możliwości wystąpienia zawrotów głowy, senności, drgawek i zaburzeń widzenia. Pacjenci, u których wystąpią opisane objawy, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u osób dorosłych:

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, hemoliza, plamica

Rzadko: niedokrwistość pokrwotoczna

Częstość nieznana: agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia

Ketoprofen w dużych dawkach może hamować agregację płytek krwi, wydłużając w ten sposób czas krwawienia oraz powodować krwawienie z nosa i skłonność do powstawania siniaków.



#### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”).

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs)

Reaktywność dróg oddechowych obejmuje astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne).

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiponatremia, hiperkaliemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)

#### Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, nerwowość, koszmary senne, senność.

Rzadko: majaczenie z omamami wzrokowymi i słuchowymi, zaburzenia orientacji i zaburzenia mowy

Częstość nieznana: splątanie, zmiany nastroju

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, osłabienie, parestezje

Niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność

Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek rzekomego guza mózgu

Częstość nieznana: jałowe zapalenie opon mózgowych, drgawki, zawroty głowy pochodzenia obwodowego

#### Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko: opisano jeden przypadek zapalenia spojówek

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szумы uszne

#### Zaburzenia serca

Często: obrzęki

Częstość nieznana: niewydolność serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych (w tym leukoklastyczne zapalenie naczyń)

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: krwioplucie, duszność, zapalenie gardła lub obrzęk krtani (objawy reakcji anafilaktycznej)

Rzadko: astma oskrzelowa

Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

Często: nudności, jadłowstręt, wymioty

Niezbyt często: zaparcie, biegunka, zapalenie błony śluzowej żołądka

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka i (lub) dwunastnicy, zapalenie okrężnicy

Bardzo rzadko: nawrót wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatia z perforacją, owrzodzeniem lub zwężeniami. Enteropatia może występować z niewielkim krwawieniem lub utratą białka.

Opisano jeden przypadek perforacji okrężnicy u kobiety w podeszłym wieku.

Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja (niekiedy zakończone zgonem), zapalenie trzustki

Notowano również przypadki uczucia dyskomfortu żołądkowo-jelitowego i bólu żołądka. Owrzodzenie, krwawienie lub perforacja może wystąpić u 1% pacjentów po upływie 3 do 6 miesięcy leczenia lub u 2% do 4% pacjentów po roku stosowania NLPZ.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy na skutek zapalenia wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, łysienie, świąd, wyprysk, wysypka plamicopodobna, nadmierne pocenie się, złuszczenie zapalenie skóry

Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, łysienie, pokrzywka, zaostrzenie przewlekłej pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy

Notowano również zatrzymanie wody/sodu z możliwością obrzęku i hiperkaliemii (patrz punkty 4.4 i 4.5), a także organiczne uszkodzenie nerek, które mogło prowadzić do ostrej niewydolności nerek, pojedyncze przypadki ostrej martwicy kanalików nerkowych i martwicy brodawek nerkowych.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: krwotok miesiączkowy lub obfite nieregularne miesiączkowanie

#### Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości granicznych

Niezbyt często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT).

Ketoprofen zmniejsza agregację płytek krwi i powoduje w ten sposób wydłużenie czasu krwawienia.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, uczucie zmęczenia. W miejscu podania może wystąpić uczucie pieczenia i (lub) ból.

Częstość nieznana: ból i odczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, marmurkowatość skóry (livedoid dermatitis, zespół Nicolaua)

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic, np. zawału serca lub udaru (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

U osób dorosłych głównymi objawami przedawkowania są ból głowy, zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha. W przypadku ciężkiego zatrucia pacjenta należy natychmiast przetransportować na wyspecjalizowany oddział szpitalny w celu leczenia objawowego. Nie ma specyficznej odtrutki.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego.

Kod ATC: M01AE03

#### Mechanizm działania

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwreumatycznym o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazano, że hamuje on syntezę prostaglandyn i leukotrienów poprzez blokowanie enzymu cyklooksygenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksygenazy-1 COX 1 oraz cyklooksygenazy-2 COX 2), która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego.

Ketoprofen stabilizuje *in vitro* i *in vivo* błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz hamuje aktywność bradykinin.

Nieznany jest mechanizm przeciwgorączkowego działania ketoprofenu. Prawdopodobnie hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (najpewniej w podwzgórzu).

U niektórych kobiet ketoprofen łagodzi objawy samoistnego bolesnego miesiączkowania, prawdopodobnie na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn i (lub) ich aktywności.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Średnie stężenie ketoprofenu w osoczu po upływie 5 minut od wlewu dożylnego i 4 minut po zakończeniu podawania wynosi  $26,4 \pm 5,4$  mikrogramów/ml. Biodostępność wynosi 90%.

#### Dystrybucja

Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji tkankowej wynosi od 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego. Po 3 godzinach od podania ketoprofenu w dawce 100 mg jego stężenie w osoczu wynosi około 3 µg/ml, a w płynie stawowym 1,5 µg/ml. Po 9 godzinach stężenia te wynoszą, odpowiednio, 0,3 µg/ml i 0,8 µg/ml. Oznacza to, że ketoprofen powoli przenika do płynu maziowego i powoli jest z niego usuwany, podczas gdy jego stężenie w osoczu zmniejsza się w dalszym ciągu. Stężenia ketoprofenu w stanie równowagi uzyskuje się po 24 godzinach od podania. U pacjentów w podeszłym wieku stężenie w stanie równowagi (6,3 µg/ml) osiągnięte było po upływie 8,7 godziny.

Po 15 minutach od domięśniowego podania ketoprofenu w pojedynczej dawce 100 mg lek wykrywano w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Ketoprofen osiągał największe stężenie w osoczu (1,3 µg/ml) w ciągu 2 godzin po podaniu.

#### Metabolizm i eliminacja

Ketoprofen jest intensywnie metabolizowany przez wątrobowe enzymy mikrosomalne. Wiąże się z kwasem glukuronowym i usuwany jest z organizmu w postaci sprzężonej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,16 ml/minutę/kg. Ze względu na szybki metabolizm, okres półtrwania wynosi zaledwie 2 godziny. Do 80% dawki ketoprofenu wydala się w moczu, głównie (ponad 90%) w postaci glukuronidu ketoprofenu. Około 10 % wydalane jest z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek ketoprofen wydalany jest wolniej, a jego okres półtrwania jest wydłużony o 1 godzinę. U pacjentów z niewydolnością wątroby ketoprofen może gromadzić się w tkankach.

Metabolizm i wydalanie leku zachodzą wolniej u osób w podeszłym wieku, ma to jednak znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność po podaniu jednorazowym

Wartość LD<sub>50</sub> dla ketoprofenu po podaniu doustnym wynosi u myszy 360 mg/kg mc., u szczurów 160 mg/kg mc., a u świnek morskich 1300 mg/kg mc. Wartość LD<sub>50</sub> dla ketoprofenu jest wielokrotnie większa niż dla indometacyny.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Ketoprofen w dawce 2 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 18 mg/kg mc. podawano doustnie szczurom przez 4 tygodnie. Spośród zwierząt, którym podawano ketoprofen w dawce 18 mg/kg mc. 10% padło lub zostało uśmierconych ze względów etycznych pomiędzy 6. a 30. dniem badania. U niektórych szczurów wystąpiło owrzodzenie żołądka.

U psów, które otrzymywały ketoprofen w tej dawce, obserwowano jedynie wystąpienie owrzodzenia żołądka, ale wszystkie zwierzęta przeżyły. Zastosowanie indometacyny w dawce 6 mg/kg mc. spowodowało, że 50% zwierząt padło lub zostało uśmierconych, a po dawce 18 mg/kg mc. padły lub zostały uśmiercone wszystkie zwierzęta.

W trwającym 6 miesięcy badaniu szczurom podawano ketoprofen w dawce 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 9 mg/kg mc. Po 8 tygodniach padło lub zostało uśmierconych 53% samców szczurów otrzymujących dawkę 6 mg/kg mc. oraz 67% samców i 20% samic szczurów otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc.

U zwierząt otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. zmniejszyło się stężenie białka w osoczu, stwierdzono również zwiększenie masy śledziony i wątroby. Nie odnotowano istotnych zmian w badaniu histopatologicznym tkanek zwierząt, które przeżyły eksperyment.

#### Rakotwórczość, genotoksyczność, toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u myszy (do 32 mg/kg mc. na dobę) nie wykazały rakotwórczego działania ketoprofenu. Ketoprofen nie wykazywał działania mutagennego w teście Amesa. Podawanie ketoprofenu samcom szczurów (dawki do 9 mg/kg mc. na dobę) nie miało istotnego wpływu na zdolność reprodukcji. U samic szczurów, którym podawano 6 mg/kg mc. do 9 mg/kg mc. na dobę stwierdzano zmniejszenie liczby miejsc implantacji. U samców szczurów i psów nastąpiło zahamowanie spermatogenezy. U psów i samców małą podanie ketoprofenu w dużych dawkach spowodowało zmniejszenie masy jąder.

#### Teratogeność

U myszy, którym podawano ketoprofen w dawce do 12 mg/kg mc. na dobę oraz u szczurów otrzymujących dawkę do 9 mg/kg mc. na dobę nie obserwowano działania teratogennego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód nie wykazywał działania teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy  
Etanol  
Alkohol benzylowy  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno łączyć w tej samej butelce roztworu ketoprofenu i tramadolu ze względu na wytrącanie się osadu.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku, zawierające 2 ml roztworu.

Wielkość opakowań: 5, 10, 50 ampulek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych zaleceń.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/6595

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 lutego 2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**