

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ketonal 100 mg/2 ml, süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 50 mg ketoprofeeni, ampullis 2 ml süstelahust.

INN. *Ketoprofenum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

bensüülalkoholi, etanool propüleenglükool ja naatrium.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Värvusetu kuni õrnalt kollaka värvusega selge ja läbipaistev lahus, praktiliselt ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Reumaatilised haigused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Maksimaalne ööpäevane annus on 200 mg. Enne kui alustada ravimi manustamist annuses 200 mg ööpäevas, peab hoolikalt kaaluma riski ja kasulikkuse suhet. Suuremad annused ei ole soovitatavad (vt ka lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 15-aastased lapsed

Intramuskulaarne süstimine

Lihasesse süstitakse ravimit tavaliselt annuses 100 mg (1 ampull) üks või kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib Ketonal'i süstelahust kombineerida ketoprofeeni suukaudse või rektaalse ravimvormiga.

Intravenoosne infusioon

Intravenoosse infusioonina manustatakse ketoprofeeni ainult haiglatingimustes ja ravi esimestel päevadel. Ketoprofeeni manustatakse veeni infusioonina, vähemalt 30...60 minuti jooksul, maksimaalselt 48 tunni jooksul.

- *Kiire (lühiajaline) infusioon:* 100...200 mg ketoprofeeni lahjendatakse 100 ml-s 0,9% naatriumkloriidi lahuses ja manustatakse aeglase infusioonina umbes 30...60 minuti jooksul, annust võib korrata iga 8 tunni järel.

- *Aeglase infusioon:* 100...200 mg ketoprofeeni lahjendatakse 500 ml-s infusioonilahuses (0,9%

naatriumkloriidi lahus, Ringeri laktaadilahus, glükoosilahus) ja manustatakse aeglase infusioonina, mitte kiiremini kui 8 tunni jooksul; annust võib korrata iga 8 tunni järel.

Ketoprofeeni võib kombineerida opioididega. Preparaati võib morfiiniga segada samas infusioonipudelis. 10...20 mg morfiini ja 100...200 mg ketoprofeeni lahjendatakse 500 ml-s 0,9% naatriumkloriidi- või Ringeri laktaadilahuses, manustatakse aeglase infusioonina 8 tunni jooksul.

Eakad

Üldiselt soovitatakse eakatel alustada ketoprofeenravi väikseimast annusest ning jätkata ravi võimalikult väikese tõhusa annusega.

Eakatel on suurem risk kõrvaltoimete raskete tagajärgede tekkeks.

Neerupuudulikkus

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiini kliirens on väiksem kui 0,33 ml/s (20 ml/min), peab ketoprofeeni annust vähendama. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on ketoprofeeni kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3)..

Maksapuudulikkus

Kroonilise maksahaigusega patsientidel, kelle seerumi albumiinisaldus on vähenenud, peab ketoprofeeni annust vähendama. Raske maksapuudulikkusega patsientidel on ketoprofeeni kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Parenteraalseks manustamiseks.

Ärge segage tramadooli ja ketoprofeeni samas pudelis kokku, sest tekib sade. Infusioonipudelid tuleb ümbritseda musta paberi või alumiiniumfooliumiga, sest ketoprofeen on tundlik valguse suhtes.

4.3 Vastunäidustused

Ketoprofeen on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ketoprofeen on vastunäidustatud patsientidele, kellel on anamneesis esinenud ketoprofeeni, atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de kasutamisel ülitundlikkusreaktsioone, nagu bronhospasm, astmahood, nohu, nõgestõbi või muud allergilist tüüpe reaktsioonid.

Ketoprofeen on samuti vastunäidustatud raseduse kolmandal trimestril.

Ketoprofeen on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- raske südamepuudulikkus;
- kui patsiendil on aktiivne peptiline haavand, anamneesis seedetrakti verejooks, haavand või perforatsioon;
- hemorraagiline diatees;
- raske maksapuudulikkus;
- raske neerupuudulikkus.

Ketoprofeen on vastunäidustatud tserebrovaskulaarse verejooksu või teiste ägedate verejooksude korral.

Ainult i.m. manustamisel

Ketoprofeen on vastunäidustatud patsientidele, kellel on hemostaasi häireid või tehakse antikoaguleerivat ravi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik.

Vajalik on ettevaatus, kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada riski haavandite või verejooksu tekkeks, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nagu varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni vastased ained, (nagu atsetüülsalitsüülhape) või nikorandiil (vt lõik 4.5).

Tuleb vältida ketoprofeeni kasutamist koos teiste MSPVA-dega, sh tsüklooksügenaas-2-selektiivsete inhibiitoritega.

Seedetrakti verejooks, haavandid ja perforatsioon: surmaga lõppeda võivad seedetrakti verejooksu, haavandeid ja perforatsiooni nii eelnevate hoiatavate sümptomitega kui ka ilma on esinenud kõikide MSPVA-de kasutamise korral sõltumata ravi kestusest või varasemate tõsiste seedetrakti tüsistuste esinemisest anamneesis.

Mõned epidemioloogilised tõendid näitavad, et võrreldes teiste MSPVA-dega võib ketoprofeen olla seotud raske seedetraktipoolse toksilisuse suurenenud riskiga, eriti kui kasutada ravimit suurtes annustes (vt lõik 4.3).

Seedetrakti verejooks, haavandid ja perforatsioon on sagedasemad suurema MSPVA annuse puhul, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui see tüsistus verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ja eakatel. Neil patsientidel tuleb ravi alustada väikseima olemasoleva annusega.

Sellistel patsientidel, samuti nendel patsientidel, kes vajavad kaasnevat ravi väikese annuse atsetüülsalitsüülhappega või teiste ravimitega, mis ilmselt suurendavad seedetrakti riske, tuleb kaaluda kombineeritud ravi seedetrakti kaitsvate toimeainetega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) (vt allpool ja lõik 4.5).

Kui patsiendil on varem esinenud seedetrakti toksilisust (eelkõige eakatel), peavad nad ketoprofeenravi korral teatama kõikidest ebataavalistest sümptomitest (eelkõige seedetrakti verejooksust), eriti kui need esinevad ravi alguses.

Eakad

Eakatel esineb sagedamini MSPVA-de kõrvaltoimeid, eelkõige seedetrakti verejooksu ja perforatsioone, mis võivad lõppeda surmaga.

Kui ketoprofeeni saavatel patsientidel tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi katkestada.

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, mis mõnikord lõppesid surmaga, sh eksfoliatiivsest dermatiidist, Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (vt lõik 4.8). Ilmselt on patsientide risk nende reaktsioonide tekke suhtes suurim ravi alguses; enamikul juhtudel vallandus reaktsioon esimesel ravikuul. Nahalööbe, limaskestast kahjustuste või mistahes muude naha ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb ravi ketoprofeeniga katkestada.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed näitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) riski suurenemisega. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ketoprofeeni puhul välistada.

Ettevaatusabinõud

Seedetrakti haiguse (haavandiline koliit, Crohni tõbi) anamneesiga patsientidele tuleb MSPVA-sid manustada ettevaatusega, sest nende seisund võib halveneda (vt lõik 4.8).

Südamepuudulikkuse, tsirroosi ja nefroosiga patsientidel, diureetikumravi saavatel patsientidel, kroonilise neerukahjustusega patsientidel, eriti kui tegemist on eakatega, tuleb ravi algul hoolikalt jälgida neerufunktsiooni. Sellistel patsientidel võib ketoprofeeni manustamine esile kutsuda prostaglandiinide pärssimisest tingitud neeru verevoolu vähenemise, mis võib viia neerupuudulikkuseni.

Patsientidel, kes on koronaararterite šunteerimise korral perioperatiivse valu raviks saanud teatud

MSPVA-sid, on teatatud arteriaalse tromboosi juhtude suurenenud riskist.

Patsientide puhul, kellel on varem esinenud hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, on vajalik ettevaatus, sest teatatud on MSPVA-raviga kaasnenud vedelikupeetusest ja tursetest.

Sarnaselt teiste MSPVA-dega tuleb infektsioonhaiguste puhul meeles pidada, et ketoprofeeni põletikuvastased, valuvaigistavad ja palavikku langetavad omadused võivad varjata tavalisi infektsiooni progresseerumisele iseloomulikke nähte, nt palavikku.

Patsientidel, kellel esinevad kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes või kellel on anamneesis maksahaigus, tuleb perioodiliselt kontrollida transaminaaside sisaldust, seda eriti pikaajalise ravi korral.

MSPVA-de kasutamine võib kahjustada naiste viljakust ning ei ole soovitatav naistele, kes proovivad rasestuda. Naised, kellel on raskusi rasestumisega või kellel tehakse viljakuseuuringuid, tuleb kaaluda MSPVA-ravi lõpetamist.

Patsientidel, kellel on astma, millega kaasneb krooniline nohu, krooniline sinusiit ja/või nina polüpoos, on suurem risk allergia kujunemiseks atsetüülsalitsüülhappe ja/või MSPVA-de suhtes kui ülejäänud populatsioonil. Selle ravimi manustamine võib põhjustada astmahoogusid või bronhospasmi, eriti isikutel, kellel on allergia atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de suhtes (vt lõik 4.3).

Risk seedetrakti verejooksu tekkeks: suhtelise riski suurenemine isikutel, kellel on väike kehakaal. Kui tekib seedetrakti haavand või verejooks, tuleb ravi viivitamatult lõpetada.

Pikaajalise ravi jooksul tuleb kontrollida verepilti ning maksa- ja neerufunktsiooni.

Hüperkaleemia

Diabeedist või kaasnevast ravist kaaliumi säästvate ravimitega tingitud hüperkaleemia (vt lõik 4.5). Sellistel tingimustel tuleb regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust veres.

Ainult i.v. manustamisel

Tugeva valu korral võib ketoprofeeni kasutada kombineeritult morfiini derivaatidega.

Teave abiainetete kohta

See ravim sisaldab 12,3 mahuprotsenti etanooli, st kuni 200 mg ühes ampullis.

Sellel tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt alkoholismi probleemid, maksahaigused või epilepsia.

Ravim sisaldab 40 mg bensüülalkoholi ühes ampullis.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Ravim sisaldab 800 mg propüleenglükooli ühes ampullis, mis vastab 400 mg/ml.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ampullis, see tähendab, et on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgmiste ravimite kasutamine samaaegselt ketoprofeeniga ei ole soovitatav

Teised MSPVA-d (sh tsüklooksügenaas-2-inhibiitorid) ja salitsülaatide suured annused
Suurenenud risk seedetrakti haavandite ja verejooksu tekkeks.

Antikoagulandid

Suurenenud risk verejooksu tekkeks:

- hepariin
 - K-vitamiini antagonistid (nagu varfariin)
 - trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (nagu tiklopidiin, klopidooreel)
 - trombiini inhibiitorid (nagu dabigatran)
 - otsesed Xa-faktori inhibiitorid (nagu apiksabaan, rivaroksabaan, edoksabaan).
- Kui samaaegselt manustamisest ei saa hoiduda, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Liitium

Plasma liitiumisisalduse suurenemise risk, mis mõnikord saavutab toksilise taseme liitiumi renalse eritumise vähenemise tõttu. Vajadusel tuleb liitiumi sisaldust plasmas hoolikalt jälgida ning kohandada liitiumi annustamist nii MSPVA-ravi jooksul kui pärast seda.

Metotreksaadi annused, mis on suuremad kui 15 mg nädalas

Metotreksaadi hematoloogilise toksilisuse riski suurenemine, eriti metotreksaadi manustamisel suurtes annustes (> 15 mg nädalas). See võib olla seotud valkudega seonduva metotreksaadi ümberpaiknemisega ja selle vähenenud renalse eritumisega. Ketoprofeenravi lõpetamise või alustamise ja metotreksaadi manustamise vahele peab jääma vähemalt 12 tundi.

Ravimid, mille kombineerimisel ketoprofeeniga on vajalik rakendada ettevaatust

Diureetikumid

Diureetikume saavatel patsientidel on suurem risk sekundaarse neerupuudulikkuse arenemiseks renalse verevoolu vähenemise tõttu, mille põhjuseks on prostaglandiinide pärssimine; seda eriti juhul kui on tekkinud dehüdratsioon. Sellised patsiendid tuleb enne samaaegse ravi alustamist rehydreeerida ning ravi alustamisel tuleb jälgida nende neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid

Ohustatud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud või eakad patsiendid) võib AKE-inhibiitori või angiotensiin II antagonisti ja tsüklooksügenaasi inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine põhjustada neerufunktsiooni edasist halvenemist, sh ägedat neerupuudulikkust.

Metotreksaadi annused, mis on väiksemad kui 15 mg nädalas

Kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul tuleb iganädalaselt kontrollida täisvereanalüüse. Kui esineb neerufunktsiooni mistahes muutusi või kui patsient on eakas, tuleb vereanalüüse teha veel sagedamini.

Tenofoviir

Samaaegne tenofoviirdisoproksiili ja MSPVA-de manustamine võib suurendada neerupuudulikkuse riski.

Nikorandiil

Nikorandiili ja MSPVA-de samaaegne manustamine võib suurendada raskete tüsistuste, nagu seedetrakti haavandite, perforatsiooni ja verejooksu riski (vt lõik 4.4).

Südameglükosiidid

Farmakokineetilist koostoimet ketoprofeeni ja digoksiini vahel ei ole näidatud. Siiski on ettevaatus vajalik, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel, sest MSPVA-d võivad halvendada neerufunktsiooni ja vähendada südameglükosiidide neerukliirensit.

Ravimid, mille kombineerimist ketoprofeeniga tuleb hoolikalt kaaluda

Antihüpertensiivsed ravimid (beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, diureetikumid)

Risk vererõhku langetava toime vähenemiseks (vasodilatorivate prostaglandiinide pärssimine MSPVA-de poolt).

Trombolüütikumid

Verejooksu riski suurenemine.

Selektiivsed serotonini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI-d)

Suurenenud risk seedetrakti verejooksude tekkeks (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemiaga seotud riskid

Hüperkaleemiat võivad soodustada teatud ravimpreparaadid või ravimirühmad, st kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori blokaatorid, MSPVA-d, hepariinid (madalmolekulaarsed või fraktsioneerimata), tsüklosporiin, takroliimus ja trimetoprim. Hüperkaleemia esinemine võib sõltuda kaasnevate tegurite olemasolust. Üldmainitud ravimite samaaegsel manustamisel on see risk suurem.

Riskid, mis on seotud trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega

Mitmete toimeainetega tekivad koostoimed nende trombotsüütide agregatsiooni vastase toime tõttu: tirofibaan, eptifibariid, abtsiksiaab ja iloprost. Mitmete trombotsüütide agregatsiooni vastaste ravimite kasutamine suurendab verejooksu riski.

Kombinatsioonid, mille kasutamist tuleb kaaluda

Tsüklosporiin, takroliimus

Risk aditiivse nefrotoksilise toime tekkeks, eriti eakatel patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiini sünteesi pärssimine võib kahjustada raseduse ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et pärast prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamist raseduse varases järgus esineb suurem risk raseduse katkemiseks ja südame väärarendi või gastroskiisi kujunemiseks. Kardiovaskulaarse väärarendi absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5%-ni. Usutavasti suureneb risk koos annusega ja ravi kestusega. On tõestatud, et prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamisel loomadele on tulemuseks implantatsioonieelsed ja -järgsed raseduse katkemised ja embrüo/loote suurenenud suremus. Lisaks on teatatud mitmesuguste, sh kardiovaskulaarsete väärarendite esinemissageduse suurenemisest loomadel, kellele manustati prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodil. Raseduse esimesel ja teisel trimestril ei tohi ketoprofeeni manustada, välja arvatud juhul kui see on selgelt hädavajalik. Kui ketoprofeeni kasutab naine, kes soovib rasestuda, või kasutatakse seda raseduse esimese või teise trimestri jooksul, tuleb annus hoida nii väikesena ja ravi kestus nii lühikesena kui võimalik.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaarset toksilisust (*ductus arteriosus*'e enneaegse sulgumise ja pulmonaarse hüpertensiooniga)
- neerufunktsiooni häiret, mis võib progresseeruda neerupuudulikkuseks koos oligohüdramnioniga;

Emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, agregatsioonivastast toimet, mis võib tekkida juba väga väikeste annuste juures
- emaka kontraktsioonide pärssimist, mille tulemuseks on sünnituse hilinemine või pikenemine.

Sellest tulenevalt on ketoprofeen raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Puuduvad andmed ketoprofeeni eritumise kohta inimese rinnapiima. Ketoprofeen ei ole imetavatele emadele soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada, et võimalik on unisuse, pearingluse ja krampide teke ning neile tuleb

soovitada, et nad selliste sümptomite tekkel ei juhiks autot ega käsitseks masinaid.

Patsiente tuleb hoiatada, et võimalik on nägemishäirete teke. Nende tekkimisel ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud eeldatava esinemissageduse järgi (esinemissagedused kehtivad ainult suukaudsete ravimvormide kohta):

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Ketoprofeeni kasutamisel täiskasvanutel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: hemorraagiline aneemia

Tadmata: agranulotsütoos, trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Tadmata: anafülaktilised reaktsioonid (sh šokk)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Tadmata: hüpoatreemia, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

Psühhiaatrilised häired

Tadmata: segasus, meeleolu muutused

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, pearinglus, unisus

Tadmata: aseptiline meningiit, krampid, vertiigo

Silma kahjustused

Harv: hägune nägemine (vt lõik 4.4)

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus

Südame häired

Tadmata: südamepuudulikkus

Vaskulaarsed häired:

Tadmata: hüpertensioon, vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: astma

Tadmata: bronhospasm (eriti patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de suhtes), riniit

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, kõhulahtisus, gastriit

Harv: stomatiit, seedetrakti haavand

Tadmata: seedetrakti hemorraagia või perforatsioon, pankreatiit

Ebamugavustunne ja/või valu seedetraktis, harvadel juhtudel koliit

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine seerumis hepaatilise häire tõttu

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, kihelus

Teadmata: valgustundlikkusreaktsioon, alopeetsia, urtikaaria, kroonilise urtikaaria süvenemine, angioödeem, bulloossed lööbed, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: äge neerupuudulikkus, tubulointerstitsiaalne nefriit, nefriitiline sündroom

Vedeliku/soolade peetus võimaliku tursega, hüperkaleemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Orgaaniline neerukahjustus, mis võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust: on teatatud ägeda tubulaarse nekroosi ja neerude papillaarse nekroosi üksikjuhtudest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: turse

Teadmata: valu ja põletustunne süstekohas, süstekoha reaktsioonid, sh Nicolau sündroom (naha medikamentoosne emboolia).

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed näitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) riski suurenemisega (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel on üleannustamise peamiseks sümptomiteks peavalu, pearinglus, uimasus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu. Raske mürgistuse korral on täheldatud hüpotensiooni, pärsitud hingamist ja seedetrakti verejookse.

Patsient tuleb otsekohe üle viia spetsiaalsetesse haiglatingimustesse, kus saab alustada sümptomaatilist ravi.

Ketoprofeenile puudub spetsiifiline vastumürk.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, propioonhappe derivaadid

ATC-kood: M01AE03

Toimemehhanism

On näidatud, et ketoprofeen pärsib arahhidoonhappe metabolismis prostaglandiinide sünteesi katalüüsivat ensüümi tsüklooksügenaasi (vähemalt kaks isoensüümi tsüklooksügenaas-1 (COX-1) ja tsüklooksügenaas-2 (COX-2)) pärssimise kaudu prostaglandiinide ja leukotrieenide sünteesi.

Ketoprofeen stabiliseerib liposoomide membraane *in vitro* ja *in vivo*, pärsib suures kontsentratsioonis leukotrieenide sünteesi *in vitro* ning tal on bradükiniinivastane toime.

Ketoprofeeni palavikuvastane toime ei ole teada, kuid see toimib ilmselt kesknärvisüsteemis (tõenäoliselt hüpotalamuses) prostaglandiinide sünteesi pärssimise kaudu. Osal naistel vähendab ketoprofeen tõenäoliselt prostaglandiinide sünteesi ja/või leevendab prostaglandiinide toime pärssimise kaudu primaarse düsmenorröa sümptomeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

5 minutit pärast intravenoosse infusiooni alustamist ja 4 minutit pärast infusiooni lõpetamist (annuses 100 mg ketoprofeeni) oli ketoprofeeni keskmine kontsentratsioon vereplasmas $26,4 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$.

Ketoprofeeni biosaadavus on 90%.

Enamikul patsientidel jõuab lihasesiseselt manustatud ketoprofeen verre 15 minuti pärast. Plasma tippkontsentratsioon tekib 2 tundi pärast manustamist. Süstena manustatava ketoprofeeni biosaadavus suureneb lineaarselt koos ravimi annusega.

Jaotumine

99% ketoprofeenist on seondunud vereplasma valkudega, peamiselt albumiiniga. Ravimi jaotusruumala on 0,1...0,2 l/kg. Ketoprofeen jõuab ka sünoviaalvedelikku (liigesvedelikku). Kolm tundi pärast ketoprofeeni 100 mg annuse manustamist on ravimi kontsentratsioon vereplasmas 3 $\mu\text{g/ml}$ ja kontsentratsioon sünoviaalvedelikus 1,5 $\mu\text{g/ml}$. Üheksa tunni möödumisel on ravimi kontsentratsioon vereplasmas 0,3 $\mu\text{g/ml}$, kuid sünoviaalvedelikus 0,8 $\mu\text{g/ml}$. See tähendab, et ketoprofeen jõuab liigesvedelikku aeglasemalt ning ühtlasi ka elimineerub sealt aeglasemalt kui ravimi kontsentratsioon alaneb vereplasmas. Ketoprofeeni püsikontsentratsioon kujuneb 24 tunni möödumisel alates ketoprofeeni esimesest manustamisest. Eakatel patsientidel saavutati püsikontsentratsioon 8,7 tunni möödumisel ning selle suuruseks oli 6,3 $\mu\text{g/ml}$.

Ketoprofeeni ühekordse annuse intramuskulaarsel manustamisel on ketoprofeen määratav liigesvedelikust juba 15 minuti möödumisel. Maksimaalne kontsentratsioon kujuneb 2 tunniga ning selle väärtus on 1,3 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformatsioon

Ketoprofeen metaboliseeritakse intensiivselt maksa mikrosomaalsete ensüümide poolt. Ketoprofeen seotakse glükuroonhappega ja elimineeritakse organismist glükuroonhappe derivaadina. Suukaudse manustamise järgselt on ketoprofeeni plasmakliirens 1,16 ml/min/kg. Kiire metabolismi tõttu on ravimi bioloogiline poolväärtusaeg ainult kaks tundi. Kuna maks on ketoprofeeni metabolismi peamine toimumiskoht, pikeneb maksapuudulikkuse korral tõenäoliselt ravimi poolväärtusaeg ja sel juhul peab arvestama ravimi võimaliku kuhjumisega.

Eritumine

Kuni 80% ketoprofeenist eritub uriini kaudu, enamik (90%) ketoprofeenglükuroniidina. Ligikaudu 10% eritub väljaheitega. Neerupuudulikkusega patsientidel eritub ketoprofeen aeglasemalt ja ravimi bioloogiline poolväärtusaeg on ühe tunni võrra pikem. Maksapuudulikkusega patsientidel võib ketoprofeen kuhjuda kudedesse. Ketoprofeeni metabolism ja eritumine on eakatel aeglasemad. See on kliiniliselt oluline vaid nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientide puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannuse toksilisus

Suukaudse manustamise korral oli ketoprofeeni DL50 hiirtel 360 mg/kg, rottidel 160 mg/kg ning merisigadel ligikaudu 1300 mg/kg. Ketoprofeeni DL50 on mitu korda suurem kui indometasiini vastav näitaja.

Toksilisus korduva manustamise korral

Rottidele manustati 4 nädala jooksul ketoprofeeni suu kaudu annuses 2, 6 ja 18 mg/kg. 6...30 ravipäeva vahemikus surid katseloomad, kes said ravimit annuses 18 mg/kg ning mõningail neist esinesid soolehaavandid. Koertel põhjustas ketoprofeen samas annuses ainult soolehaavandeid ning mitte ükski katseloomadest ei surnud. Nende loomade hulgas, kes said indometasiini annuses 6 mg/kg, surid pooled. Rühmas, kus loomad said indometasiini annuses 18 mg/kg, surid kõik katseloomad.

Kuuekuulises uuringus osalesid rotid, kellele manustati suukaudselt ketoprofeeni annuses 3, 6 ja 9 mg/kg ööpäevas. Kaheksanädalase ravi järgselt olid surnud 53% isastest loomadest, kes said ravimit annuses 6 mg/kg. Samuti surid 67% isasloomadest ja 20% emasloomadest, kes said ravimit annuses 9 mg/kg. Nende katseloomade hulgas, kes said preparaati annuses 9 mg/kg, vähenes kõigi vereplasma proteiinide kontsentratsioon ning samuti suurenes põrna ja maksa mass. Ellu jäänud katseloomadelt

võetud materjali histopatoloogilise uurimise käigus iseloomulikke patoloogilisi muutuseid ei täheldatud.

Kartsinogeenne, mutageenne toime ja mõju viljakusele

Pikemaajalistes toksilisusuuringutes, mille käigus manustati ketoprofeeni suukaudselt annuses kuni 32 mg/kg kehakaalu kohta, ei täheldatud ravimil kartsinogeense toime olemasolu. Amesi testis ei täheldatud samuti mutageensete toimete olemasolu. Ketoprofeen ei mõjutanud isaste ega emaste rottide viljakust suukaudsel manustamisel annustes kuni 9 mg/kg ööpäevas. Emastel rottidel, kellele manustati ketoprofeeni annuses 6 mg/kg või 9 mg/kg ööpäevas, täheldati implanteerunud loodete arvu vähenemist. Isastel rottidel ja koertel täheldati häireid spermatogeneesis. Isastel koertel ja ahvidel, kes said ketoprofeeni suuremates annustes, täheldati testiste massi vähenemist.

Teratogeensus

Kui hiirtele manustati ketoprofeeni annuses kuni 12 mg/kg ööpäevas ning rottidele annuses kuni 9 mg/kg ööpäevas, ei esinenud nende loodetele teratogeenset toimet. Ketoprofeeni annused, mis olid toksilised küülikute emasloomadele, kahjustasid ka loodet, kuid teratogeenset toimet nad ei avaldanud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Propüleenglükool 800 mg ühes annuses (2ml)
Etanool (96%) 12,3 mahuprotsenti st kuni 200 mg
Bensüülalkohol 40 mg
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Pretsipitatsiooniohu tõttu ei tohi tramadooli ja ketoprofeeni segada ühes ja samas süstlas ega infusioonilahuses.

Et ketoprofeen on valgustundlik aine, tuleb infusioonipudelid pakkida tumedasse paberisse või alumiiniumfooliumisse.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist

Pärast esmast avamist/manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C, originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist ja manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pruunist klaasist ampullid, mis on varustatud punase murdetäpiga ja kollase ringiga ampullikaelal.

Ampullid on mahuga 2 ml.

Pakendi suurus: 10 ampulli karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt lõik 4.2.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Härgmäe 22
13525 Tallinn
Eesti
tel: +372 6441122
e-post: info@firstpharma.ee

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

973918

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020