

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketonal 50 mg trde kapsule
Ketonal 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ketonal 50 mg trde kapsule:

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg ketoprofena.

Ketonal 100 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ketoprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ketonal 50 mg trde kapsule:

Ena trda kapsula vsebuje 186,10 mg laktoze.

Ketonal 100 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Ketonal 50 mg trde kapsule:

Trda kapsula.

Kapsule so modro-bele, neprozorne.

Videz vsebine: rumenkasto bel prah (oz. komprimat)

Ketonal 100 mg filmsko obložene tablete:

Filmsko obložena tableta.

Tablete so svetlo modre, okrogle, bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ketoprofen je nesteroidni antirevmatik, ki deluje protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko. Uporablja se za lajšanje bolečin pri nekaterih bolečinskih sindromih in za zdravljenje vnetnih, degenerativnih in presnovnih revmatičnih bolezni.

Indikacije za uporabo kapsul Ketonal in tablet Ketonal so:

bolečine:

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

revmatične bolezni:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 15 let

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

Zdravljenje s 50-miligramskimi kapsulami Ketonal:

Bolniku se običajno predpiše po 1 kapsula zdravila Ketonal zjutraj, opoldne in zvečer. Za zdravljenje revmatoidnega artritisa in osteoartroze je priporočen odmerek ena 50-miligramska kapsula zdravila Ketonal vsakih 6 ur.

Pri blagi in zmerni bolečini ter dismenoreji je priporočen odmerek ena 50-miligramska kapsula zdravila Ketonal vsakih 6 do 8 ur.

Zdravljenje s 100-miligramskimi tabletami Ketonal :

Običajen predpisan odmerek je po ena tableta zdravila Ketonal največ dvakrat na dan. Za zdravljenje revmatoidnega artritisa ali osteoartroze je priporočen odmerek ena 100-miligramska tableta zdravila Ketonal največ dvakrat na dan.

Peroralne oblike zdravila Ketonal se lahko kombinirajo s svečkami Ketonal, npr.:

- zjutraj in opoldne po 1 kapsulo zdravila Ketonal (50 mg) in zvečer 1 svečko zdravila Ketonal 100 mg svečke ali
- zjutraj 1 tableto zdravila Ketonal (100 mg) in zvečer eno svečko zdravila Ketonal 100 mg svečke.

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

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je tveganje za nastanek resnih posledic neželenih učinkov večje. Če je zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili nujno, je treba uporabiti najmanjše odmerke in bolnika po začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili vsake 4 tedne nadzorovati zaradi krvavitev iz prebavil.

Otroci in mladostniki, mlajši od 15 let

Zdravilo Ketonal je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 15 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Kapsule Ketonal in tablete Ketonal je treba zaužiti med obrokom ali po njem z najmanj 100 ml vode ali mleka.

Sočasno lahko bolnik vzame tudi antacide, s čimer se zmanjša možnost nastanka neželenih učinkov ketoprofena na prebavila.

4.3 Kontraindikacije

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

Kontraindiciran je tudi:

- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli rinitis, bronhospazem, astmo, urtikarijo ali reakcije alergičnega tipa zaradi uporabe ketoprofena ali podobno delujočih snovi kot so nesteroidna protivnetna zdravila ali salicilati (npr. acetilsalicilna kislina); pri teh bolnikih so poročali o hudih, a redko usodnih anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.8);
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem;
- pri zdravljenju bolečin, ki se pojavijo ob kirurškem posegu pri katerem se vstavi obvodni vsadek pri koronarni arteriji (CABG - coronary artery bypass graft);
- pri bolnikih s kronično dispepsijo v anamnezi;
- pri bolnikih z aktivno razjedo želodca ali pri bolnikih, pri katerih je kadarkoli v preteklosti prišlo do krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih;
- pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam;
- pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic;
- pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter;
- med zadnjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- pri otrocih, mlajših od 15 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabi zdravila Ketonal skupaj z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati.

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

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

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih

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

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

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

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

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

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

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

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

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

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

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih

trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za ketoprofen.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi s ketoprofenom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Prikritje simptomov osnovnih okužb

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

Pri bolnikih z astmo v povezavi s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom in/ali nosnimi polipi, se alergične reakcije po jemanju acetilsalicilne kisline in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavijo pogosteje kot pri ostalih bolnikih. Uporaba teh zdravil lahko povzroči astmatičen napad ali bronhospazem, zlasti pri bolnikih alergičnih na acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila (glejte poglavje 4.3).

Hiperkaliemija

Pojavi se lahko hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih s predobstoječo sladkorno boleznijo, ledvično odpovedjo in/ali sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki povečajo tveganje za pojav hiperkaliemije (glejte poglavje 4.5). V takih okoliščinah je treba spremljati raven kalija.

Ketoprofen je treba previdno uporabljati pri alkoholikih.

Zelo redko so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil poročali o resnih kožnih reakcijah, od katerih so nekatere bile smrtne, vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da so bolniki največjemu tveganju za pojav teh reakcij izpostavljeni na začetku zdravljenja, saj se v večini primerov te reakcije začnejo pojavljati v prvem mesecu zdravljenja. Ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, poškodb sluznic, ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti, je treba prenehati z dajanjem zdravila Ketonal.

Pred večjim kirurškim posegom je treba z jemanjem zdravila Ketonal prenehati.

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

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

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

Opisani so redki primeri zlatenice in hepatitisa, povezani z uporabo ketoprofena.

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Ketonal vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije zdravil, ki niso priporočene

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

Povečano tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.

Antikoagulantni:

Povečano tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

- heparin

- antagonisti vitamina K (kot je varfarin)

Zaviralci agregacije trombocitov (kot so tiklopidin, klopidogrel)

- zaviralci trombina (kot je dabigatran)

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

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

Litij:

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

Metotreksat v odmerkih, ki presegajo 15 mg/teden:

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

Zdravila in skupine zdravil, ki lahko povečajo tveganje za hiperkaliemijo (npr. kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila, heparini (z nizko molekulsko maso ali nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus in trimetoprim).

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča ob sočasni uporabi zgoraj navedenih zdravil.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

Diuretiki:

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

Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II:

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

Metotreksat v odmerkih, manjših od 15 mg/teden:

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

Tenofovir:

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

Nikorandil:

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

Srčni glikozidi:

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

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

Pentoksifilin:

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

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

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

Ketoprofen zmanjšuje učinke antihipertenzivov (inhibicija sinteze vazodilatatornih prostaglandinov).

Trombolitiki:

Povečano tveganje za krvavitve.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs):

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

Probenecid:

Sočasna uporaba probenecida lahko znatno zmanjša plazemski očistek ketoprofena.

Kombinacije, o katerih je treba razmisliti

Ciklosporin, takrolimus:

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

Razvrstitev neželenih učinkov po klasifikaciji "MedDRA" glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja:

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

Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$);

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$);

Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$);

Zelo redki ($<1/10.000$);

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- redki: hemoragična anemija
- neznana: agranulocitoza, trombocitopenija, zavrto delovanje kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija

Bolezni imunskega sistema

- neznana: anafilaktične reakcije (vključno s šokom)

Presnovne in prehranske motnje

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

Psihiatrične motnje

- neznana: zmedenost, spremembe razpoloženja, depresija, halucinacije

Bolezni živčevja

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

Očesne bolezni

- redki: zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)

Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta

- redki: tinitus

Srčne bolezni

- neznana: srčno popuščanje

Žilne bolezni

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

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

- pogosti: dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje
- občasni: zaprtje, driska, napenjanje, gastritis
- redki: stomatitis, peptična razjeda
- neznana: poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni, krvavitev in perforacija v prebavilih, melena, hematemeza, pankreatitis

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

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

Bolezni ledvic in sečil

– neznana: akutna ledvična odpoved, tubulointersticijski nefritis, nefritični sindrom, nenormalni testi ledvične funkcije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- občasni: edem
- neznana: utrujenost

Preiskave

– redki: zvečanje telesne mase

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila, povezanih z uporabo odmerkov do 2,5 g ketoprofena. Opaženi simptomi so bili v večini primerov benigni in omejeni na letargijo, dremavost, navzeo, bruhanje in epigastrično bolečino.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ketoprofena ni. V primeru suma na znatno preveliko odmerjanje je priporočeno opraviti izpiranje želodca ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje, ki temelji na ukrepih za preprečevanje dehidracije, nadzoru izločanja urina in korekciji metabolne acidoze, če je prisotna.

V primeru ledvične odpovedi je treba razmisliti o uporabi hemodialize za odstranitev zdravila iz sistemskega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ketoprofen se iz prebavil hitro absorbira. Po peroralni uporabi 100 mg ketoprofena je njegova plazemska koncentracija največja (10,4 mikrograme/ml) čez 1 uro in 22 minut. Biološka uporabnost ketoprofena po peroralni uporabi 50 mg je 90-odstotna in z zvečanjem odmerka narašča linearno. Ketoprofen je racemična zmes, vendar je farmakokinetika obeh enantiomerov podobna.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine, predvsem na albumin, se veže 99 % ketoprofena. Porazdelitveni volumen v tkivih je 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen prodira v sinovijsko tekočino. Tri ure po uporabi 100 mg ketoprofena je njegova koncentracija v plazmi približno 3 mikrograme/ml, v sinovijski tekočini pa 1,5 mikrograme/ml. Po devetih urah je njegova koncentracija v plazmi 0,3 mikrograme/ml, v sinovijski tekočini pa 0,8 mikrograme/ml. To pomeni, da ketoprofen počasi prodira v sinovijsko tekočino in jo tudi počasi zapušča, njegova plazemska koncentracija pa se medtem še zmanjša. Absorpcija ketoprofena je upočasnjena in koncentracija v plazmi nekoliko zmanjšana, če se ketoprofen jemlje skupaj s hrano, biološka uporabnost pa je enaka. Po peroralni uporabi 50 mg ketoprofena skupaj s hrano štirikrat na dan je bila največja koncentracija 3,9 mikrograme/ml dosežena v eni uri in pol v primerjavi z 2,0 mikrograme/ml po dveh urah, če je bil ketoprofen vzet na prazen želodec.

Stanje uravnotežene koncentracije ketoprofena se doseže po 24 urah jemanja ketoprofena. Pri starejših bolnikih se je stanje ravnotežja pojavilo po 8,7 urah in znašalo 6,3 mikrograme/ml.

Biotransformacija in izločanje

Ketoprofen se intenzivno presnavlja s pomočjo mikrosomskih encimov v jetrih. Veže se z glukuronsko kislino in se v taki obliki izloči iz organizma. Po peroralni uporabi je

plazemski očistek ketoprofena 1,16 ml/min/kg. Zaradi hitre presnove je biološka razpolovna doba le dve uri. S sečem se izloči do 80 % ketoprofena: največ (več kot 90 %) v obliki ketoprofen glukuronida; približno 10 % se ga izloči z blatom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri jetrni okvari, verjetno zaradi hipoalbuminemije (nevezan del ketoprofena je biološko aktiven), je koncentracija približno dvakrat večja, zato morajo bolniki dobivati najmanjši dnevni odmerek ketoprofena, ker že ta omogoča oz. zagotavlja želen terapevtski učinek.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zaradi ledvične okvare se zmanjša očistek kreatinina. Pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je treba odmerek ketoprofena ustrezno zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Po peroralni uporabi ketoprofena je bila LD₅₀ pri miših 360 mg/kg, pri podganah 160 mg/kg, pri budrah pa približno 1300 mg/kg. LD₅₀ ketoprofena je nekajkrat večja kot LD₅₀ indometacina.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

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

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

Kancerogenost, mutagenost in vpliv na plodnost

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

Teratogenost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ketonal 50 mg trde kapsule

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule:

želatina

titanov dioksid (E171)

modro V (E131)

Ketonal 100 mg filmsko obložene tablete

Jedro:

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

povidon

koruzni škrob

smukec

laktoza monohidrat

Obloga:

hipromeloza (E464)

makrogol 400

indigotin (E132)

titanov dioksid (E171)

smukec

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 25 trdimi kapsulami v steklenički iz rjavega stekla.

Škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami v steklenički iz rjavega stekla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00840/004 (50 mg trde kapsule)

H/92/00840/005 (100 mg filmsko obložene tablete)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.7.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 6. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 9. 2023