

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketonal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 150 mg ketoprofena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Tablete so bele, okrogle in bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Indikacije za uporabo tablet Ketonal so:

revmatične bolezni:

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

bolečine:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za peroralno uporabo

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 15 let:

Priporočeni odmerek je ena 150-miligramska tableta s podaljšanim sproščanjem Ketonal enkrat na dan.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

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 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 krvavitve 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

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

Sočasno lahko vzame bolnik 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.

Ketoprofen je kontraindiciran tudi:

- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli astmo, urtikarijo bronhospazem, rinitis 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 kadar koli 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 protonske 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,

antikoagulanti kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina, ali sredstva za preprečevanje agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

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).

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).

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 kakršnega koli drugega znaka preobčutljivosti, je treba prenehati z dajanjem zdravila Ketonol.

Tako kot to velja za druga nesteroidna protivnetna zdravila v prisotnosti okužbe je treba tudi za ketoprofen omeniti, da njegovo protivnetno, protibolečinsko ali antipiretično

delovanje prikrije običajne znake napredovanja okužbe, kot je povišana telesna temperatura.

Pred večjim kirurškim posegom je treba z jemanjem zdravila prenehati.

Uporaba neselktivnih 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.

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.

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.

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

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 (heparin in varfarin) in zaviralci agregacije trombocitov (t.j. tiklopidin, klopidogrel):

Povečano tveganje krvavitev (glejte poglavje 4.4)

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.

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 bolnikov ali starostnikov) lahko sočasna uporaba zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči dodatno poslabšanje ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic.

Metotreksat v odmerkih, manjši od 15 mg/teden:

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

Tenofovir:

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

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

Pentoksifilin:

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

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

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

Ketoprofen zmanjšuje učinke antihipertenzivov (inhibicija sinteze vazodilatatornih prostaglandinov).

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.

Trombolitiki:

Povečano tveganje za krvavitve.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs):

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

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. Če zdravila, ki vsebujejo ketoprofen jemlje ženska, ki je že v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

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

- kardiopulmonalna toksičnost (s prezgodnim zaprtjem ductusa arteriosusa in pulmonalno hipertenzijo);
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje do ledvične odpovedi z oligohidroamnijem;

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;
- zavrtu krčenje maternice, kar povzroči zakasnel ali podaljšan porod.

Zaradi teh pojavov je ketoprofen v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran.

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 s stroji

Bolnike je treba opozoriti na to, da lahko jemanje tega zdravila povzroči somnolenco, omotico ali konvulzije in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, 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

Bolezni imunskega sistema:

– neznana: anafilaktične reakcije (vključno s šokom)

Psihiatrične motnje

– neznana: spremembe razpoloženja

Bolezni živčevja

– občasni: glavobol, omotičnost, somnolenca

– redki: parestezija

– neznana: konvulzije, disgevizija

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

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

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

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: povečanje 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 bradikininina *in vivo*.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ketoprofen se iz prebavil hitro absorbira. Po peroralni uporabi 100 mg ketoprofena je njegova plazemska koncentracija največja (10,4 mikrogramov/ml) čez 1 uro in 22 minut, po peroralni uporabi ketoprofena s podaljšanim sproščanjem (150 mg dvakrat na dan) pa čez štiri do šest ur. Največja plazemska koncentracija zdravila se nato zmanjšuje 12 ur. Po peroralni uporabi 50 mg ketoprofena je njegova biološka uporabnost 90-odstotna

in z zvečanjem odmerka linearno narašča. Biološka uporabnost tablet s podaljšanim sproščanjem je v primerjavi s standardnimi kapsulami 93-odstotna. 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 mikrograma/ml. Po devetih urah je njegova koncentracija v plazmi 0,3 mikrograme/ml, v sinovijski tekočini pa 0,8 mikrograma/ml. To pomeni, da ketoprofen počasi prodira v sinovijsko tekočino in jo tudi počasi zapušča, njegova plazemska koncentracija pa se medtem še zmanjša.

Stanje uravnotežene koncentracije ketoprofena se doseže po 24 urah jemanja ketoprofena. Koncentracija ketoprofena s podaljšanim sproščanjem je stabilna že po prvem odmerku.

Pri starejših bolnikih je znašalo stanje ravnotežja 6,3 mikrograme/ml, pojavilo pa se je po 8,7 urah. Ni pomembnih razlik pri farmakokinetičnih parametrih med mlajšimi in starejšimi bolniki, ki so jemali ketoprofen v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Absorpcija ketoprofena je upočasnjena in koncentracija v plazmi nekoliko zmanjšana, če bolnik ketoprofen jemlje skupaj s hrano, biološka uporabnost pa je enaka. Po peroralni aplikaciji ketoprofena (50 mg štirikrat na dan) skupaj s hrano je bila največja koncentracija 3,9 mikrograme/ml, dosežena v eni uri in pol v primerjavi z 2,0 mikrograma/ml po dveh urah, če je bil ketoprofen vzet na prazen želodec.

Ketoprofen se v tkivih ne kopiči.

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 izčistek 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 ketoprofenovega 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 morskih prašičkih pa približno 1300 mg/kg. LD₅₀ ketoprofena je nekajkrat večja kot LD₅₀ indometacina.

Toksičnost ponavljajočih odmerkih

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

magnezijev stearat (E470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon
mikrokristalna celuloza
hipromeloza

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 z 20 tabletami v steklenički iz rjavega stekla in sušilnim sredstvom v zamašku.

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. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00840/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

16.6.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 4. 2020