

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketonal® 200 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 200 mg ketoprofena v obliki pelet s podaljšanim sproščanjem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde kapsule s podaljšanim sproščanjem.

Opis: trda kapsula, modra kapica, prozorno telo, napolnjena z opečnato – rdečimi peletami.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ketonal vsebuje zdravilno učinkovino ketoprofen. To je nesteroidni antirevmatik, ki deluje protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko.

Uporablja se za simptomatsko zdravljenje vnetnih, degenerativnih in presnovnih revmatičnih bolezni ter lajšanje bolečin pri nekaterih bolečinskih sindromih.

Indikacije za uporabo zdravila Ketonal so:

Revmatične bolezni:

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

Bolečine: bolečine v križu (lumbago); post-travmatske bolečine sklepnega, mišičnega in vezivno tkivnega izvora (izvini, izpahi, bolečine po operativnih posegih v ortopediji).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe: za peroralno uporabo.

Priporočeno odmerjanje

Odrasli in otroci starejši od 15 let

Običajen odmerek je ena kapsula zdravila 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 (ena kapsula zdravila Ketonal 200 mg) je treba skrbno pretehtati razmerje tveganja v primerjavi s koristmi. Uporaba večjih odmerkov od največjega dnevnega odmerka ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo Ketonal naj bolnik vzame med obrokom ali po njem, s polnim kozarcem vode ali mleka.

Sočasno lahko bolnik vzame tudi antacide, saj zmanjšajo pogostost pojava prebavnih motenj in ne vplivajo na obseg absorpcije zdravila.

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.

Pediatrična populacija:

Odmerjanje pri otrocih, starejših od 15 let je enako kot pri odraslih. Odmerjanje pri otrocih, mlajših od 15 let je kontraindicirano.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Ketonal je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravilo Ketonal je kontraindicirano 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;
- 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 zdravil, na osnovi 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 priporočljiva 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 (glejte poglavje 4.5).

Kadar pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ketonal, 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 boleznih prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), saj bi lahko prišlo do poslabšanja teh boleznih (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).

Zdravilo Ketonal je treba previdno uporabljati pri alkoholikih.

Zelo redko so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil poročali o resnih kožnih reakcijah, od katerih so bile nekatere 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.

Tako kot to velja za druga nesteroidna protivnetna zdravila v prisotnosti okužbe je treba tudi za zdravilo ketonal omeniti, da njegovo protivnetno, protibolečinsko ali antipiretično delovanje prikrije običajne znake napredovane okužbe, kot je povišana telesna temperatura.

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

Uporaba neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko zmanjša plodnost žensk zato ni priporočljiva 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 (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Ketonal ni namenjeno zdravljenju stanj, ki zahtevajo takojšnji terapevtski učinek.

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 zdravila ketonal inducira zmanjšanje pretoka krvi v ledvicah, kar je posledica zmanjšane sinteze prostaglandinov in vodi v ledvično odpoved.

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.

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

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 poglavja 4.4).

Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II:

Bolnike 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 spremlati krvne slike. Če je delovanje ledvic kakorkoli spremenjeno ali če gre za starejšega bolnika, mora biti nadziranje pogostejše.

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 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).

Trombolitiki:

Povečano tveganje za krvavitve.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs):

Povečanje tveganja za pojav krvavitev v prebavilih (glejte 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. Če zdravila, ki vsebujejo ketoprofen jemlje ženska, ki poskuša zanositi ali 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;
- zavrto 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na to, da lahko jemanje zdravila Ketonal 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 pogostost 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

- redko: hemoragična anemija
- neznano: agranulocitoza, trombocitopenija, zavrto delovanje kostnega mozga

Bolezni imunskega sistema:

- neznano: anafilaktične reakcije (vključno s šokom)

Psihiatrične motnje

- neznano: spremembe razpoloženja

Bolezni živčevja

- občasno: glavobol, omotičnost, somnolenca
- redko: parestezija
- neznano: konvulzije, disgevizija

Očesne bolezni

- redko: zamegljen vid (glejte poglavje 4.4)

Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta

- redko: tinitus

Srčne bolezni

- neznano: srčno popuščanje

Žilne bolezni

- neznano: hipertenzija, vazodilatacija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

- pogosto: dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje
- občasno: zaprtje, driska, napenjanje, gastritis
- redko: stomatitis, peptična razjeda
- neznano: 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

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

Bolezni kože in podkožja

- občasno: izpuščaj, srbečica
- neznano: fotosenzitivnostne reakcije, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne kožne spremembe, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Bolezni ledvic in sečil

- neznano: akutna ledvična odpoved, tubulointersticijski nefritis, nefritični sindrom, nenormalni testi ledvične funkcije

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- občasno: edem
 - Neznano: utrujenost

Preiskave

- redko: 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).

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, navzejo, bruhanje in epigastrično bolečino. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ketoprofena ni. V primeru suma na znatno preveliko odmerjanje je priporočljivo 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: Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom; 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 bradikinina *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 200-miligramskih kapsul po peroralni uporabi dobro absorbira.

Ketonal kapsule se razlikujejo od običajne oblike po načinu sproščanja. Kapsula vsebuje pelete s podaljšanim sproščanjem, kar omogoča podaljšano delovanje.

Biološka uporabnost učinkovine v 200 mg kapsulah s podaljšanim sproščanjem je 90 -odstotna.

Hrana upočasni absorpcijo ketoprofena, vendar se celotna biološka uporabnost (AUC) ne spremeni. Če bolnik je mastno hrano, doseže ketoprofen svojo največjo koncentracijo pozneje, biološka uporabnost (AUC) in največja koncentracija pa se ne spremenita.

Sočasna uporaba antacidov ali zdravil, ki vplivajo na zvišanje pH v želodcu, ne spremeni hitrosti ali obsega absorpcije ketoprofena.

Po peroralni uporabi Ketonal 200 mg kapsul s podaljšanim sproščanjem je največja plazemska koncentracija ketoprofena dosežena po približno 5 urah in dosežena maksimalna plazemska koncentracija 3,1 do 3,4 +/- 1,2 mg/l).

• Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 99% ketoprofena, predvsem na albumin. Razporeditveni volumen (Vd) je 0,1 l/kg.

Ketoprofen prehaja v sinovialno tekočino, kjer doseže 30% plazemske koncentracije.

• Presnova in izločanje

Ketoprofen se presnovi v jetrih; veže se z glukuronsko kislino in nastane nestabilen presnovek ketoprofenglukuronid, ki je potencialni zbiralnik učinkovine. To je pomembno pri bolnikih z ledvično okvaro. Konjugat se lahko namreč kopiči v serumu in dekonjugira nazaj v osnovno učinkovino. Konjugat je v plazmi zdravih ljudi samo v sledovih, medtem ko je njegova koncentracija pri starejših večja (verjetno zaradi zmanjšanega ledvičnega izčistka).

Drugi aktivni presnovki ketoprofena niso znani. Hidroksilirani presnovek ketoprofena je neučinkovit.

Plazemski izčistek ketoprofena je približno 0,08 l/kg/h.

V 24 urah se približno 80% odmerka ketoprofena izloči z urinom, predvsem v obliki ketoprofen-glukoronida. Učinkovite terapijske koncentracije ketoprofena v plazmi so izmerjene tudi 24 ur po uporabi.

Značilnosti pri posebnih skupinah 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 izčistek kreatinina. Pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je treba odmerek ketoprofena ustrezno zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Pri peroralni uporabi ketoprofena je bila LD₅₀ pri miših 360 mg/kg, pri podganah 160 mg/kg, pri morskih prašičkih pa približno 1300 mg/kg.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Podgane so štiri tedne peroralno dobivale po 2 mg ketoprofena na kilogram telesne mase, 6 mg/kg ali 18 mg/kg. Od 6. 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.

Za primerjavo navajamo, da je od živali, ki so dobivale 6 mg indometacina na kilogram telesne mase 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 ketoprofena na kilogram telesne mase na dan, 6 mg/kg ali 9 mg/kg. 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 zajčke, so poškodovali zarodek, niso pa delovali teratogeno.

Varnost uporabe ketoprofena je bila dokazana tekom dolgotrajnih kliničnih izkušenj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza,
30 odstotna disperzija poliakrilata,
30 odstotna disperzija metakrilne kisline in etilakrilata (kopolimer 1:1),
smukec,
rdeči železov oksid (E172),
brezvodni koloidni silicijev dioksid

zunani del kapsule:

želatina
modro V (E131),
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/TE/PVDC/Al pretisni omot, škatla z 20 trdimi kapsulami (2 x 10) z 200 mg ketoprofena v obliki pelet s podaljšanim sproščanjem

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/92/00840/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 2. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 2. 2018