

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketonal 150 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg ketoprofena v obliki pelet s prirejenim sproščanjem.

Kapsula vsebuje dve vrsti pelet, običajne (bele barve) in obložene (rumene barve). Iz običajnih pelet, (njihov delež v kapsuli je 60%) se ketoprofen sprošča hitro in iz obloženih pelet (njihov delež je 40%) počasi, zato imajo kapsule takojšnje in podaljšano delovanje.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza.

Ena trda kapsula vsebuje 19 mg laktoze v obliki 20 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula s prirejenim sproščanjem.

Kapsula, trda: moder pokrovček kapsule, prozorno telo kapsule, napolnjene z belimi in rumenimi peletami.

Kapsula vsebuje učinkovino ketoprofen v obliki pelet s prirejenim sproščanjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ketoprofen je nesteroidni antirevmatik, ki deluje protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko.

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

Indikacije za uporabo zdravila Ketonal so:

revmatične bolezni:

- revmatoidni artritis
- spondiloartritis (ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, reaktivni artritis)
- protin, psevdoprotin
- osteoartroza

- zunaj sklepni 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

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

Odrasli in mladostniki, starejši od 15 let

Priporočeni odmerek je ena 150-miligramska kapsula Ketonal enkrat na dan.

Največji dnevni odmerek znaša 200 mg. Pred začetkom zdravljenja s 150 mg dnevno (ena 150-miligramska kapsula Ketonal) je treba skrbno pretehtati razmerje tveganja v primerjavi s koristmi. Uporaba večjih odmerkov od največjega dnevnega odmerka ni priporočena (glejte tudi poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

Pri jetrni okvari morajo bolniki dobivati najmanjši dnevni odmerek ketoprofena, ker že ta omogoča oz. zagotavlja želen terapevtski učinek.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hujšo ledvično okvaro je treba odmerek ketoprofena ustrezno zmanjšati.

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 vzame bolnik med obrokom ali po njem, z najmanj 100 ml vode ali mleka.

Kapsule se ne sme pregrizniti ali žvečiti.

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.

Kontraindiciran je 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;
- v zadnjem trimesečju 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 krvavitv, razjed in perforacij v prebavilih, kar ima lahko za posledico smrt; lahko so se pojavile kadar koli 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, antikoagulant 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 vazodilator.

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 bolezn črevesja (ulcerozni kolitis, Crohnovo 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.

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.

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 eksfoliativnim 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 Ketonal.

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 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.

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.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

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 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.

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).

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 krvavitev 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. Ketoprofen med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ne smemo dajati, razen, če je to nujno potrebno.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Ketonal 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 Ketonal 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 Ketonal treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Zdravljenje z zdravilom Ketonal 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 ter po padajoči resnosti:

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 prebavil, 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: izpuščaji, 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

– 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).

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, navzejo, 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 150-miligramskih kapsul Ketonal po peroralni uporabi dobro absorbira.

Kapsula vsebuje dve vrsti pelet, običajne (bele barve) in obložene (rumene barve).

Iz običajnih pelet, (njihov delež v kapsuli je 60 %) se ketoprofen sprošča hitro in iz obloženih pelet (njihov delež je 40 %) počasi, zato imajo kapsule takojšnje in podaljšano delovanje.

Biološka uporabnost učinkovine v kapsulah Ketonal z običajnim sproščanjem je 90 - odstotna, enaka pa je tudi v obliki s prirejenim sproščanjem.

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 150 mg kapsul s prirejenim sproščanjem je največja plazemska koncentracija ketoprofena ($C_{max} = 9036,64$ ng/ml), dosežena čez 1,76 ure.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija 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 očistka).

Od 60 do 75 % odmerka ketoprofena se izloči s sečem v obliki glukuronidnega presnovka, manj kot 10 % pa se ga izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

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

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

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

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 ponavljajočih se odmerkov

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

Varnost uporabe ketoprofena je bila dokazana tekom dolgotrajnih kliničnih izkušenj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
povidon
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
kopolimer amonijevega metakrilata (Vrsta A)
kopolimer amonijevega metakrilata (Vrsta B)
trietilcitrata
smukec
rumeni železov oksid (E172)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule:

želatina
indigotin (E132)
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 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla z 20 trdimi kapsulami v pretisnem omotu (2 x 10)

škatla s 30 trdimi kapsulami v pretisnem omotu (3 x 10)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/92/00840/007-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.7.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 3. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 9. 2023