

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ketonal DUO, 150 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 150 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Kapsułki z przezroczystym trzonem i niebieskim wieczkiem, zawierające białe i żółte peletki o przedłużonym uwalnianiu.

**4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE****4.1 Wskazania do stosowania**

Objawowe leczenie:

- chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów,
- zapalenia stawów innego pochodzenia,
- stanów zapalnych pozastawowych, jak zapalenie pochewek ścięgnistych lub zespół bolesnego barku,
- choroby zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa, przebiegającej z dużym nasileniem bólu i znacznie upośledzającej sprawność chorego.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Do podawania doustnego.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat:

Zwykle stosuje się 150 mg ketoprofenu (1 kapsułkę) na dobę.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Maksymalna dawka dobową ketoprofenu wynosi 200 mg.

Przed rozpoczęciem leczenia dawką 150 mg na dobę (1 kapsułka) należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane (patrz również punkt 4.4).

Kapsułki Ketonal DUO należy przyjmować podczas lub po posiłku, popijając co najmniej 100 ml wody lub mleka.

Można jednocześnie przyjmować leki zobojętniające sok żołądkowy, co pozwoli na zmniejszenie ryzyka szkodliwego działania ketoprofenu na przewód pokarmowy.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko ciężkich skutków działań niepożądanych jest większe. Jeśli jest konieczne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę i kontrolować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia NLPZ.

*Dzieci*

Dawkowanie u dzieci nie zostało ustalone.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ketoprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.
- Wystąpienie w przeszłości astmy, pokrzywki lub reakcji alergicznych, wywołanych podaniem ketoprofenu lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź kwasu acetylosalicylowego.
- Ciężka niewydolność serca.
- Leczenie bólu okołoperacyjnego po zabiegu wszczepienia pomostów naczyniowych (ang. CABG - coronary artery bypass graft).
- Przewlekła niestrawność w wywiadzie.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy z krwawieniem, perforacją lub bez.
- Skłonność do krwawień.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Astma i zapalenie błony śluzowej nosa.
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketonal DUO z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na układ pokarmowy układ krążenia poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które może zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

**Przewód pokarmowy - krwawienie, owrzodzenie i perforacja:**

W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym), które mogą występować w dowolnym momencie leczenia, również bez objawów zwiastunowych i ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie ketoprofenu, podobnie jak niektórych innych NLPZ (zwłaszcza dużych dawek), może wiązać się z dużym ryzykiem toksycznego wpływu na przewód pokarmowy (patrz również punkty 4.2 i 4.3).

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Lekarz powinien poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, wszelkich działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienia).

Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać

ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak kortykosteroidy o działaniu ogólnym, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjentów otrzymujących Ketonal DUO, lek należy odstawić.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Leśniowskiego-Crohna), ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

#### **Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe:**

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane były w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania ketoprofenu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni ketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

U pacjentów z astmą, przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa częściej niż u innych pacjentów mogą występować reakcje alergiczne po zażyciu kwasu acetylosalicylowego i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Podanie preparatu Ketonal DUO może wywołać napad astmy (patrz punkt 4.3).

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami hemostazy, hemofilią, chorobą von Willebranda, ciężką trombocytopenią i niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny i heparyny, zwłaszcza heparyny niskocząsteczkowe).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, z hipowolemią, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku należy uważnie kontrolować ilość wydalanego moczu oraz czynność nerek.

Ketoprofen należy stosować ostrożnie u osób z chorobą alkoholową.

Ciężkie **reakcje skórne** (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie naskórka, były bardzo rzadko opisywane w związku z zastosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest prawdopodobnie największe w początkowym okresie leczenia – w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości produkt leczniczy Ketonal DUO należy odstawić.

Podobnie jak w przypadku każdego długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, podczas leczenia ketoprofenem należy kontrolować liczbę krwinek, obraz krwi obwodowej oraz wskaźniki czynności nerek i wątroby (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku). U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min (0,33 ml/s), należy dostosować dawkę ketoprofenu.

Ketoprofen, podobnie jak wszystkie NLPZ, może maskować objawy rozwijającego się zakażenia.

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

Stosowanie ketoprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania preparatu.

Kapsułki Ketonal DUO zawierają laktozę, dlatego nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ketoprofen wiąże się w dużym stopniu z białkami. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami wiążącymi się z białkami osocza (takimi jak leki przeciwzakrzepowe, sulfonamidy, hydantoina) może być konieczne dostosowanie dawkowania w celu uniknięcia zwiększonego stężenia tych leków w osoczu na skutek wypierania ich z miejsc wiążących z białkami.

Ketoprofenu nie należy stosować jednocześnie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i salicylanami.

- **Kortykosteroidy:** zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4).
- **Leki przeciwzakrzepowe:** NLPZ mogą nasilić działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).
- **Leki przeciwplatekcyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):** zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- **Leki hipotensyjne:** Ketoprofen zmniejsza działanie leków hipotensyjnych.
- **Leki moczopędne:** Ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych. Leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, hipotensyjnych lub inhibitorów konwertazy angiotensyny z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi powoduje zwiększenie ryzyka zaburzeń czynności nerek.
- Niektóre leki lub grupy leków mogą przyczyniać się do powstawania hiperkaliemii. Należą do nich **sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, NLPZ, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.**
- Ketoprofen zwiększa działanie **doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych** (np. fenytoiny).
- **Glikozydy naparstnicy:** NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać filtrację nerkową i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- **Lit:** Ketoprofen może zmniejszać wydalanie litu. U pacjentów przyjmujących preparaty litu zaleca się kontrolowanie stężenia litu w osoczu oraz ścisłą obserwację ze względu na możliwość wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia litem na początku leczenia ketoprofenem, podczas dostosowywania jego dawki lub odstawiania.
- **Cyklosporyna:** Zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego.
- **Metotreksat:** Jednoczesne stosowanie metotreksatu (zwłaszcza w dużych dawkach) i NLPZ, w tym ketoprofenu, powodowało ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie. Wiązało się ono z wydłużoną obecnością metotreksatu w zwiększonym stężeniu we krwi.

- **Mifepryston:** NLPZ mogą zmniejszać działanie mifeprystonu. Po podaniu mifeprystonu należy odczekać 8 do 12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

##### Ciąża

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu w okresie ciąży. Ketoprofenu nie należy stosować w I i II trymestrze ciąży, chyba że oczekiwane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Stosowanie ketoprofenu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Ketoprofen podawany w ostatnich 3 miesiącach ciąży może spowodować opóźnienie porodu i przedwczesne zamknięcie przewodu Botalla z nadciśnieniem płucnym u noworodka.

##### Karmienie piersią

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu w okresie karmienia piersią. Kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować produktu leczniczego Ketonal DUO.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjentów należy ostrzec o wpływie NLPZ na ośrodkowy układ nerwowy i możliwości spowodowania zawrotów głowy, senności i zaburzeń widzenia. W przypadku wystąpienia opisanych objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Stosowanie ketoprofenu może powodować łagodne, często przemijające działania niepożądane, głównie dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, zgaga i różne rodzaje dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej.

Inne, rzadziej występujące działania niepożądane, to ból głowy, zawroty głowy, lekka dezorientacja, senność, obrzęk, zmiany nastroju i bezsenność.

Rzadko mogą wystąpić ciężkie zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, smoliste stolce, krwawe wymioty, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, zapalenie błony śluzowej żołądka.

Rzadziej opisywano działania niepożądane dotyczące innych układów narządowych.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych podawanie leku należy przerwać.

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), z pojedynczymi przypadkami włącznie

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, hemoliza, plamica, małopłytkowość, agranulocytoza.

Ketoprofen w dużych dawkach może hamować agregację płytek krwi, wydłużając w ten sposób czas krwawienia oraz powodować krwawienie z nosa i skłonność do powstawania siniaków.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Na reakcje nadwrażliwości mogą się składać reakcje niespecyficzne oraz anafilaksja.

Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”).

Reaktywność dróg oddechowych obejmuje astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki

przeciwzapalne).

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja.

### **Zaburzenia psychiczne**

Często: depresja, nerwowość, koszmary senne, senność.

Rzadko: majaczenie z omamami wzrokowymi i słuchowymi, zaburzenia orientacji i zaburzenia mowy.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: ból głowy, astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, osłabienie, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), parestezje.

Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek rzekomego guza mózgu.

### **Zaburzenia oka**

Często: zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadko: Opisano jeden przypadek zapalenia spojówek po doustnym podaniu ketoprofenu.

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Często: szумы uszne.

### **Zaburzenia serca**

Często: obrzęki.

Niezbyt często: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru), patrz punkt 4.4.

Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku ketoprofenu.

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Niezbyt często: krwioplucie, duszność, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, skurcz oskrzeli lub obrzęk krtani (objawy reakcji anafilaktycznej).

Rzadko: Możliwe jest wystąpienie napadu astmy oskrzelowej.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

Bardzo często: niestrawność.

Często: nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie, wzdęcie, jadłowstręt, wymioty i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy, perforacja jelit (jako powikłanie w uchyłkowatości), nawrót wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatia z perforacją, owrzodzeniem lub zwężeniami. Enteropatia może występować z niewielkim krwawieniem lub utratą białka.

Opisano jeden przypadek perforacji okrężnicy u kobiety w podeszłym wieku.

Możliwe jest wystąpienie choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacji lub krwawienia (niekiedy zakończonych zgonem), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Owrzodzenie, krwawienie lub perforacja może wystąpić u 1% pacjentów po 3 do 6 miesięcy leczenia lub u 2% do 4% pacjentów po roku stosowania NLPZ.

Po podaniu NLPZ opisywano występowanie krwawych stolców, krwawych wymiotów i zaostrzenia zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Bardzo rzadko: Podczas stosowania NLPZ opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby z żółtaczką i stanem zapalnym.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: wysypka.

Niezbyt często: łysienie, wyprysk, wysypka plamicopodobna, nadmierne pocenie, pokrzywka i złuszczące zapalenie skóry.

Rzadko: nadwrażliwość na światło lub objawy fotodermatozy.

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Niezbyt często: krwotok miesięczkowy lub obfite nieregularne miesiączkowanie.

### **Badania diagnostyczne**

Bardzo często: zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości granicznych.

Niezbyt często: Znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT).

Ketoprofen zmniejsza agregację płytek krwi, powodując wydłużenie czasu krwawienia.

### **4.9 Przedawkowanie**

Podobnie jak inne NLPZ, przedawkowanie ketoprofenu może wywołać nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, krwawe wymioty, smoliste stolce, zmniejszenie świadomości, zahamowanie ośrodka oddechowego, drgawki, zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek. Może być konieczne wykonanie płukania żołądka i podanie węgla aktywowanego. Leczenie jest podtrzymujące i objawowe. Podanie antagonisty receptora H<sub>2</sub>, inhibitora pompy protonowej i prostaglandyn może złagodzić szkodliwy wpływ ketoprofenu na przewód pokarmowy.

Brak specyficznej odtrutki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne.

Kod ATC: M01AE03

### **Mechanizm działania**

Wykazano, że ketoprofen hamuje syntezę prostaglandyn i leukotrienów poprzez blokowanie enzymu cyklooksyzgenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksyzgenazy-1 COX 1 oraz cyklooksyzgenazy-2 COX 2), która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego.

Ketoprofen stabilizuje *in vitro* i *in vivo* błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz hamuje aktywność bradykinin.

Nieznany jest mechanizm przeciwgorączkowego działania ketoprofenu. Prawdopodobnie hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (najpewniej w podwzgórzu).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### **Wchłanianie**

Ketoprofen dobrze wchłania się po podaniu doustnym.

Ketonal DUO dostępny jest w nowej postaci farmaceutycznej, którą różni od innych kapsułek sposób uwalniania substancji czynnej. Kapsułki zawierają dwa rodzaje peletek: 60% peletek standardowych (białe), i 40% powlekanych (żółte). Ketoprofen jest szybko uwalniany z białych peletek i powoli z peletek żółtych. W ten sposób zapewnione jest zarówno natychmiastowe, jak i przedłużone uwalnianie.

Biodostępność ketoprofenu wynosi 90%. Spożycie pokarmu nie ma wpływu na całkowitą biodostępność ketoprofenu (AUC), jednak może spowolnić szybkość wchłaniania. Pozywienie

z zawartością tłuszczu nie wpływa ani na dostępność biologiczną ketoprofenu, ani na wartość jego maksymalnego stężenia w osoczu, jednak maksymalne stężenie w osoczu lek osiąga z opóźnieniem. Wydaje się, że jednoczesne przyjmowanie ketoprofenu z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy lub z innymi produktami, które mogą zwiększać kwaśność soku żołądkowego nie zmienia szybkości i stopnia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.

Po doustnym podaniu ketoprofenu w dawce 150 mg w postaci kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu największe stężenie w osoczu ( $C_{max} = 9036,64 \text{ ng/ml}$ ) uzyskuje się w ciągu 1,76 godziny.

### **Dystrybucja**

Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji tkankowej wynosi 0,1 l/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego, gdzie jego stężenie stanowi 30% stężenia w osoczu.

### **Metabolizm i wydalanie**

Ketoprofen ulega znacznemu metabolizmowi w wątrobie. Wiąże się z kwasem glukuronowym z wytworzeniem niestabilnego metabolitu glukuronidu ketoprofenu, który stanowi potencjalny rezerwuuar substancji macierzystej. Może to mieć znaczenie u pacjentów z niewydolnością nerek, u których związek powstały w wyniku sprzężenia z kwasem glukuronowym może kumulować się w surowicy i ulegać przekształceniu z powrotem do związku macierzystego.

Istnieją doniesienia, że glukuronidy obecne są tylko w niewielkiej ilości w osoczu zdrowych osób dorosłych, a większą ich ilość stwierdza się u osób w podeszłym wieku (prawdopodobnie na skutek zmniejszonego wydalania nerkowego).

Około 60-70% ketoprofenu wydalana się w moczu, głównie w postaci sprzężonej. Mniej niż 10% wydalane jest w postaci niezmięnionej z kałem. Nieznane są czynne metabolity ketoprofenu, a związek powstały w wyniku hydroksylacji nie wykazuje aktywności.

Klirens ketoprofenu z osocza wynosi około 0,08 l/kg/godzinę.

### **Szczególne populacje**

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby stężenie ketoprofenu (czynnej biologicznie frakcji, niezwiązanej z białkami) jest w przybliżeniu dwa razy większe niż u osób zdrowych, prawdopodobnie na skutek hipoalbuminemii. U tych pacjentów działanie terapeutyczne można uzyskać stosując mniejszą dawkę leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens ketoprofenu może być mniejszy. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### **Toksyczność po podaniu jednorazowym**

Wartość  $LD_{50}$  dla ketoprofenu po podaniu doustnym wynosi u myszy 360 mg/kg mc., u szczurów 160 mg/kg mc., a u świnek morskich 1300 mg/kg mc.

### **Toksyczność po podaniu wielokrotnym**

Ketoprofen w dawce 2 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 18 mg/kg mc. podawano doustnie szczurom przez 4 tygodnie. Spośród zwierząt, którym podawano ketoprofen w dawce 18 mg/kg mc. 10 % padło pomiędzy 6 a 30 dniem badania, a u niektórych wystąpiło owrzodzenie błony śluzowej jelit. U psów, które otrzymywały ketoprofen w tej dawce, obserwowano jedynie wystąpienie owrzodzenia żołądka, ale wszystkie zwierzęta przeżyły. Zastosowanie indometacyny w dawce 6 mg/kg mc. spowodowało, że 50% zwierząt padło lub zostało uśmierconych, a po dawce 18 mg/kg mc. padły lub zostały uśmiercone wszystkie zwierzęta.

W badaniu trwającym 6 miesięcy szczurom podawano ketoprofen w dawce 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. lub 9 mg/kg mc. Po 8 tygodniach padło lub zostało uśmierconych 53% samców otrzymujących dawkę 6 mg/kg mc. oraz 67% samców i 20% samic szczurów otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. U zwierząt otrzymujących dawkę 9 mg/kg mc. zmniejszyło się stężenie białka w osoczu, stwierdzono również zwiększenie masy śledziony i wątroby.

Nie odnotowano istotnych zmian w badaniu histopatologicznym tkanek zwierząt, które przeżyły eksperyment.

### **Rakotwórczość, genotoksyczność, toksyczny wpływ na reprodukcję**

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u myszy (do 32 mg/kg mc. na dobę) nie wykazały rakotwórczego działania ketoprofenu. Ketoprofen nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames. Podawanie ketoprofenu samcom szczurów (dawki do 9 mg/kg mc. na dobę) nie miało istotnego wpływu na zdolność reprodukcji.

U samic szczurów, którym podawano 6 mg/kg mc. do 9 mg/kg mc. na dobę stwierdzano zmniejszenie liczby miejsc implantacji. U samców szczurów i psów nastąpiło zahamowanie spermatogenezy.

U psów i samców małp podanie ketoprofenu w dużych dawkach spowodowało zmniejszenie masy jąder.

### **Teratogeność**

U myszy, którym podawano ketoprofen w dawce do 12 mg/kg mc. na dobę oraz u szczurów otrzymujących dawkę do 9 mg/kg mc. na dobę nie obserwowano działania teratogenego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików, ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód, nie wykazywał działania teratogenego.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rzeń peletki:* celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, powidon, kroskarmeloza sodowa, Polisorbat 80.

*Otoczka peletki:* Eudragit RS 30D (kopolimer kwasu metakrylowego), Eudragit RL 30D (kopolimer kwasu metakrylowego), cytrynian trietylu, Polisorbat 80, talk, żelaza tlenek żółty (E172), krzemionka koloidalna bezwodna.

*Kapsułka:* żelatyna, indygotyna, tytanu dwutlenek (E171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

20 kapsułek: 2 blistry Al/PVC/TE/PVDC w pudełku tekturowym, zawierające po 10 kapsułek.

30 kapsułek: 3 blistry Al/PVC/TE/PVDC w pudełku tekturowym, zawierające po 10 kapsułek.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Lek S.A.

ul. Podlipie 16

95-010 Stryków

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 14048

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.07.2007r.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.07.2007r.