SPRAWDZONO H.S.
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2007 -10- 17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketonal forte 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka powlekana zawiera 100 mg ketoprofenu (*Ketoprofenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoniebieskie, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe zapalnych, zwyrodnieniowych i metabolicznych schorzeń reumatycznych oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych.

Wskazaniami do stosowania są:
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- osteoartroza (choroba zwyrodnieniowa stawów);
- bolesne miesiączkowanie;
- bóle o umiarkowanym nasileniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 15 lat:
Zazwyczaj stosuje się 100-200 mg ketoprofenu na dobę (1 tabletka jeden do dwóch razy na dobę), zależnie od masy ciała pacjenta i nasilenia objawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów i osteoartroza
Zalecana dawka: 1 tabletka powlekana maksymalnie dwa razy 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 dobowa wynosi 200 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg na dobę należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane (patrz również punkt 4.4).

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

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków, popijając co najmniej 100 ml wody lub mleka. Można jednocześnie przyjmować leki zobojętniające kwas solny w żołądku, 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 pod kątem 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.
- Wystąpienie w przeszłości astmy, pokrzywki lub reakcji alergicznych, wywołanych podaniem ketoprofenu lub substancji o podobnym działaniu, takich jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne lub salicylany (np. kwas acetylosalicylowy).
- Ciężka niewydolność serca.
- Leczenie bólu po zabiegu wszczepienia pomostów naczyniowych (ang. CABG - coronary artery bypass graft).
- Przewlekła niestrawność w wywiadzie.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub występujące w przeszłości krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie.
- 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 Ketonal forte 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 przewód pokarmowy i 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 przy braku objawów zwiastunowych i poważnych zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie.

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

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

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową, 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).

Pacjenci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe dolegliwości dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie te, które występują na początku leczenia.

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 przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).
W razie wystąpienia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjentów otrzymujących Ketonal forte, leczenie należy przerwać.

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 i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia, gdyż w związku z leczeniem NLPZ zgłaszane było zatrzymanie płynów i obrzęki.

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 rozwagę 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 produktu Ketonal forte 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.

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

Ketoprofen należy stosować ostrożnie u osób z chorobą alkoholową.

Groźne **reakcje skórne** (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie 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. Przy pierwszych oznakach wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości produkt Ketonal forte należy odstawić.

Podobnie jak w przypadku każdego długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwreumatycznych, podczas leczenia ketoprofenem należy kontrolować liczbę krwinek, obraz krwi obwodowej oraz parametry 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 należy przerwać stosowanie ketoprofenu.

Wpływ na płodność kobiet
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 produktu.

Laktoza
Ketonal forte zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany 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 przeciwpłytkowe 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,**

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

NLPZ, heparyny (niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane), cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym.

- Ketoprofen nasila 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 pod kątem 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 osłabić działanie mifeprystonu. Po podaniu mifeprystonu należy odczekać 8 do 12 dni przed zastosowaniem ketoprofenu.

4.6 Ciąża lub 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 Ketonal forte.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

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

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 poważniejsze zaburzenia ze strony 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.

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

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:
Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100, <1/10)
Niezbyt często (≥1/1000, <1/100)
Rzadko (≥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: szumy 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.

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

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 wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego (niekiedy zakończonego 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 złuszczające 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 miesiączkowy 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 i powoduje w ten sposób 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_2, inhibitora pompy protonowej i prostaglandyn może złagodzić szkodliwy wpływ ketoprofenu na przewód pokarmowy.

Brak specyficznej odtrutki.

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

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 cyklooksygenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksygenazy-1 COX 1 oraz cyklooksygenazy-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).
U niektórych kobiet ketoprofen łagodzi objawy samoistnego bolesnego miesiączkowania, prawdopodobnie na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn i (lub) ich aktywności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ketoprofen łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu 100 mg ketoprofenu największe stężenie w osoczu (10,4 µg/ml) osiągane jest po 1 godzinie i 22 minutach. Po doustnym podaniu 50 mg ketoprofenu biodostępność wynosi 90% i zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Ketoprofen jest mieszaniną racemiczną, ale farmakokinetyka obu enancjomerów jest podobna.

Dystrybucja
Ketoprofen wiąże się w 99% z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji tkankowej wynosi od 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen przenika do płynu maziowego i przestrzeni stawowych: torebki stawowej, maziówki i tkanek ścięgnistych. Po 3 godzinach od podania ketoprofenu w dawce 100 mg jego stężenie w osoczu wynosi około 3 µg/ml, a w płynie stawowym 1,5 µg/ml. Po 9 godzinach stężenia te wynoszą, odpowiednio, 0,3 µg/ml i 0,8 µg/ml. Oznacza to, że ketoprofen powoli przenika do płynu maziowego i powoli jest z niego usuwany, podczas gdy jego stężenie w osoczu zmniejsza się szybciej. Pokarm zmniejsza szybkość wchłaniania i w niewielkim stopniu zmniejsza maksymalne stężenie ketoprofenu w surowicy, ale nie wpływa na biodostępność produktu.
Stężenia ketoprofenu w stanie równowagi uzyskuje się po 24 godzinach od podania.
U pacjentów w podeszłym wieku stężenie w stanie równowagi (6,3 µg/ml) osiągane było po upływie 8,7 godziny.

Metabolizm i wydalanie
Ketoprofen jest intensywnie metabolizowany przez wątrobowe enzymy mikrosomalne. Wiąże się z kwasem glukuronowym i usuwany jest z organizmu w postaci sprzężonej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy ketoprofenu wynosi 1,16 ml/min/kg. Ze względu na szybki metabolizm, okres półtrwania wynosi zaledwie 2 godziny. Do 80% dawki ketoprofenu wydala się w moczu, głównie (ponad 90%) w postaci glukuronidu ketoprofenu. Około 10 % wydalane jest z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek ketoprofen wydalany jest wolniej, a jego biologiczny okres półtrwania jest wydłużony o 1 godzinę. U pacjentów z niewydolnością wątroby ketoprofen może gromadzić się w tkankach. Metabolizm i wydalanie leku zachodzą wolniej u osób w podeszłym wieku, ma to jednak znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

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. Wartość LD_{50} dla ketoprofenu jest wielokrotnie większa niż dla indometacyny.

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 Amesa. 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 teratogennego lub szkodliwego działania na płód. U samic królików, ketoprofen w dawkach toksycznych uszkadzających płód, nie wykazywał działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna, talk oczyszczony, laktoza.
Skład otoczki: hypromeloza, makrogol 400, indygotyna (E 132), talk, tytanu dwutlenek (E 171), wosk Carnauba.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

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

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku, zawierający 30 tabletek powlekanych.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i sposobu usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/6593

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

13.03.1996/30.03.2001/15.03.2006/09.03.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15
2008 -07- 09