

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ketonal forte 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ketoprofenu.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 60 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Tento liek obsahuje 0,008 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete. Pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlomodré okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ketoprofén je nesteroidné antireumatické liečivo s protizápalovým, analgetickým a antipyretickým účinkom.

Ketonal forte 100 mg je indikovaný dospelým a dospievajúcim starším ako 15 rokov na symptomatickú liečbu zápalových, degeneratívnych a metabolických reumatických ochorení a na zmiernenie niektorých akútnych a chronických syndrómov bolesti.

Ketoprofén sa používa pri nasledujúcich indikáciách:

Bolesť:

- posttraumatická bolesť
- pooperačná bolesť
- primárna dysmenorea
- bolesť kostí pri metastázach tumoru

Reumatické ochorenia:

- reumatoidná artritída
- séroneгатívna spondylartritída (ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída, reaktívna artritída)
- dna, pseudodna
- osteoartritída
- extraartikulárny reumatizmus (tendinitída, burzitída, kapsulitída ramena)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelievajúci starší ako 15 rokov

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Zvyčajná dávka je 100 mg ketoprofenu (jedna tableta) maximálne dvakrát denne.

Časový odstup medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne 6 – 8 hodín.

Dennú dávku je možné znížiť na 100 mg ketoprofenu v závislosti od povahy základného ochorenia a stavu pacienta.

Perorálne formy Ketonalu sa môžu kombinovať s čapíkmi obsahujúcimi ketoprofén, napríklad:

Jedna tableta Ketonalu forte (100 mg) ráno a jeden čapík so 100 mg ketoprofenu večer.

Maximálna denná dávka ketoprofenu je 200 mg. Pred začiatkom liečby dávkou 200 mg denne je potrebné starostlivo zvážiť pomer rizika a prínosu liečby. Neodporúča sa podávať dávky vyššie ako je maximálna denná dávka (pozri tiež časť 4.4).

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

Pacientom s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek je potrebné upraviť začiatočnú dávku a pokračovať s minimálnou účinnou dávkou ketoprofenu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je použitie ketoprofenu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientov sa odporúča znížiť začiatočnú dávku a pokračovať s minimálnou účinnou dávkou ketoprofenu. U starších pacientov je zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Deti a dospelievajúci mladší ako 15 rokov

Bezpečnosť a účinnosť ketoprofenu u detí a dospelievajúcich vo veku do 15 rokov neboli stanovené. Tento liek nie je určený deťom a dospelievajúcim do 15 rokov.

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehĺtať celé a zapíť s vodou, nemajú sa hrýzť ani žuť. Majú sa užívať počas jedla alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Ketoprofén je kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitívnymi reakciami v anamnéze, ako sú bronchospazmus, astmatické záchvaty, rinitída, urtikária alebo iné typy alergických reakcií na ketoprofén, kyselinu acetylsalicylovú (ASA) alebo iné nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID). U týchto pacientov sa zaznamenali závažné, zriedkavo fatálne, anafylaktické reakcie (pozri časť 4.8).

Ketoprofén je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku.

Ketoprofén je kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity.

Ketoprofén je kontraindikovaný pri nasledujúcich stavoch:

- závažné zlyhanie srdca
- aktívny peptický vred alebo akékoľvek gastrointestinálne krvácanie, vredy alebo perforácia v anamnéze
- hemoragická diatéza
- ťažká porucha funkcie pečene

- ťažká porucha funkcie obličiek

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Ketonal forte 100 mg môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa Ketonal forte 100 mg podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ketoprofenu s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Gastrointestinálne reakcie

Opatrnosť je nevyhnutná u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko tvorby vredu alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako napr. warfarín, selektívne inhibítory vychytávania sérotonínu alebo salicyláty, ako je kyselina acetylsalicylová alebo nikorandil (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne krvácanie, vrede a perforácia, ktoré môžu byť fatálne, sa zaznamenali kedykoľvek počas liečby ktorýmkoľvek NSAID, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo so závažnými gastrointestinálnymi príhodami v anamnéze alebo bez nich.

U starších pacientov je zvýšená frekvencia výskytu nežiaducich reakcií spôsobených užívaním NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacienta liečeného ketoprofénom objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí ukončiť.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie stúpa so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredovou chorobou v anamnéze, obzvlášť ak bola komplikovaná hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U týchto pacientov sa má začať liečba s najnižšou možnou dávkou.

U takýchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súčasnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných látok zvyšujúcich gastrointestinálne riziko sa má zvážiť súbežné podávanie protektívnej liečby (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, hlavne starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä o gastrointestinálnom krvácaní), obzvlášť na začiatku liečby.

Niektoré epidemiologické údaje naznačujú, že ketoprofenu sa môže pripisovať vysoké riziko závažnej gastrointestinálnej toxicity, porovnateľnej s toxicitou pri niektorých iných NSAID, hlavne pri vysokých dávkach (pozri tiež časť 4.3).

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože by mohlo dôjsť k exacerbácii tohto ochorenia (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne reakcie

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysoké dávky a dlhodobá liečba) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Neexistuje dostatok údajov, aby bolo možné vylúčiť takéto riziko pri užívaní ketoprofenu.

Tak ako pri všetkých NSAID, sa má dôkladne zvážiť liečba u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyháváním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením. Podobné starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

U pacientov liečených s inými NSAID než kyselina acetylsalicylová kvôli perioperačnej bolesti pri revaskulizačnej operácii srdca (aorto-koronárne premostenie - *coronary artery bypass*, CABG) bolo zaznamenané zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyháváním srdca, nakoľko v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy a retencia tekutín.

Kožné reakcie

V súvislosti s liečbou NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, a to exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza, niektoré z nich fatálne (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko je na začiatku liečby; väčšina z nich sa objavila v prvom mesiaci liečby. Liečba ketoprofénom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožných vyrážok, mukózných lézií alebo pri iných prejavoch precitlivenosti.

Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s astmou spojenou s chronickou rinitídou, chronickou sínusitídou a/alebo nosovými polypmi je vyššie riziko výskytu alergických reakcií po podaní kyseliny acetylsalicylovej a/alebo NSAID ako u bežnej skupiny pacientov. Podávanie tohto lieku môže vyvolať astmatický záchvat alebo bronchospazmus, hlavne u osôb alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, najmä u pacientov so skrytým diabetom, renálnym zlyhaním a/alebo počas súbežnej liečby s liečivami spôsobujúcimi hyperkaliémiu (pozri časť 4.5). Za týchto okolností sa majú sledovať hladiny draslíka.

Renálne funkcie

U pacientov so zlyhaním srdca, cirhózou a nefrózou, u pacientov liečených diuretikami, u pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek, najmä ak ide o starších pacientov, sa musia na začiatku liečby dôkladne monitorovať renálne funkcie. U týchto pacientov môže podávanie ketoprofenu vyvolať pokles prietoku krvi obličkami spôsobený inhibíciou prostaglandínu, čo môže viesť k renálnej dekompenzácií.

Hepatálne funkcie

U pacientov s abnormálnymi hodnotami funkčných pečenných testov alebo s ochorením pečene v anamnéze sa majú pravidelne kontrolovať hladiny transamináz, najmä počas dlhodobej liečby.

Pri liečbe ketoprofénom boli opísané zriedkavé prípady žltacky a hepatitídy.

Iné účinky

Tak ako pri všetkých NSAID podávaných počas prebiehajúceho infekčného ochorenia, aj protizápalový, analgetický a antipyretický účinok ketoprofenu môže maskovať bežné príznaky infekčných chorôb, ako je horúčka.

Ak sa vyskytnú poruchy videnia, ako je rozmazané videnie, má sa liečba ukončiť.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2) a vysoké dávky salicylátov
Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania.

Antikoagulanciá

Zvýšené riziko krvácania

- heparín
- antagonisty vitamínu K (ako je warfarín)
- antiagregačné inhibítory (napr. tiklopidín, klopidoogrel)
- inhibítory trombínu (ako je dabigatran)
- priame inhibítory faktora Xa (napr. apixabán, rivaroxabán, edoxabán)

Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnej liečbe, pacient má byť pozorne sledovaný.

Lítium

Riziko zvýšenia plazmatických hladín lítia, pričom niekedy sa v dôsledku zníženej renálnej eliminácie dosiahnu hladiny toxicity. Ak je to potrebné, majú sa počas liečby a po liečbe s NSAID dôkladne monitorovať plazmatické hladiny lítia a upraviť jeho dávkovanie.

Metotrexát v dávkach vyšších ako 15 mg/týždeň

Zvýšené riziko hematologickej toxicity metotrexátu, hlavne ak sa podáva vo vysokých dávkach (> 15 mg/týždeň). Riziko pravdepodobne súvisí s vytesňovaním metotrexátu z väzbových miest na proteíny, čím dochádza k zníženiu jeho renálneho klirensu.

Kombinácie, ktoré si vyžadujú opatrnosť

Lieky a terapeutické kategórie, ktoré môžu zhoršiť hyperkaliémiu (t.j. draselné soli, diuretiká šetriace draslík, ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II, NSAID, heparín (s nízkou molekulovou hmotnosťou), cyklosporín, takrolimus a trimetoprim)

Pri súbežnom podávaní vyššie uvedených liekov, môže byť zvýšené riziko hyperkaliémie.

Diuretiká

U pacientov a najmä dehydrovaných pacientov, ktorí užívajú diuretiká je vyššie riziko zníženého prietoku krvi obličkami spôsobeného inhibíciou prostaglandínu, čoho sekundárnym dôsledkom je renálne zlyhanie. Takýto pacienti majú byť pred začatím súbežnej liečby rehydrovaný a po začiatku liečby sa majú monitorovať renálne funkcie (pozri časť 4.4).

Inhibítory angiotenzín-kovertujúceho enzýmu (ACE inhibítory) a antagonisty angiotenzínu II

U pacientov s potlačenou renálnou funkciou (napr. u dehydrovaných alebo starších pacientov) môže súbežná liečba ACE inhibítormi alebo antagonistami angiotenzínu II a liečivami, ktoré inhibujú cyklooxygenázu zhoršiť renálnu funkciu, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania.

Metotrexát v dávkach nižších ako 15 mg/týždeň

Počas prvých týždňov kombinovanej liečby sa má raz týždenne kontrolovať krvný obraz. Ak sa spozoruje akákoľvek zmena renálnej funkcie alebo ak je pacient starší, monitorovanie má byť pravidelnejšie.

Pentoxifylín

Zvýšené riziko krvácania. Vyžaduje sa častejšie sledovanie klinického stavu a kontrola času krvácania.

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilfumarátu a NSAID môže zvýšiť riziko zlyhania obličiek.

Nikorandil

Súbežné podávanie nikorandilu a NSAID môže zvýšiť riziko závažných komplikácií, ako sú gastrointestinálne ulcerácie, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).

Srdcové glykozidy

Farmakokinetická interakcia medzi ketoprofénom a digoxínom nebola preukázaná. Je však potrebná opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože NSAID môžu zhoršovať renálne funkcie a znižovať renálny klírens srdcových glykozidov.

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Kombinácie, ktoré sa majú zvážiť

Antihypertenzíva (betablokátory, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, diuretiká)

Riziko oslabenia antihypertenzívneho účinku (inhibícia vazodilatačného účinku prostaglandínov s NSAID).

Trombolytiká

Zvýšené riziko krvácania.

Inhibítory selektívneho vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Probenecid

Súbežné podávanie probenecidu môže výrazne znížiť plazmatický klírens ketoprofénu.

Ďalšie kombinácie, ktoré sa majú zvážiť

Cyklosporín, takrolimus

Zvýšené riziko nefrotoxicity, najmä u starších ľudí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývoj embrya alebo plodu. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v začiatkoch gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov ukázalo zvýšenie pre a postimplantačných strát a embryo-fetálnu letalitu. Navyše u zvierat, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov bola popísaná zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych. Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, ketoprofén sa nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity. Ak ketoprofén užíva žena, ktorá sa snaží otehotniť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, má užívať nízke dávky a liečba má byť čo najkratšia.

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie ketoprofénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Táto situácia sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra gravidity sa ketoprofén nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pokiaľ ketoprofén používa žena, ktorá sa pokúša otehotniť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má

byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Prenatálne monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* sa má zvážiť po vystavení ketoprofenu počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ketoprofénom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiovaskulárnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice rezultujúcich do oneskoreného alebo predĺženého pôrodu.

V dôsledku toho je ketoprofen kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne údaje o vylučovaní ketoprofenu do materského mlieka u ľudí. Ketoprofen sa neodporúča podávať dojčiacim matkám.

Fertilita

Používanie ketoprofenu sa neodporúča u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť, pretože NSAID môžu u žien znížiť fertilitu. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia kvôli infertilite, sa má zvážiť ukončenie liečby s NSAID.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti musia byť upozornení na možnosť výskytu somnolencie, závratov alebo kŕčov a má sa im odporučiť, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich tieto symptómy objavajú.

4.8 Nežiaduce účinky

Klasifikácia frekvencií očakávaných nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

U dospelých boli počas liečby ketoprofénom hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: hemoragická anémia

Neznáme: agranulocytóza, trombocytopénia, zlyhanie kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktické reakcie (vrátane šoku)

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyponatriémia, hyperkaliémia (pozri časť 4.4)

Psychické poruchy

Neznáme: zmätenosť, zmeny nálady

Poruchy nervového systému

Menej časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia

Zriedkavé: parestézia
Neznáme: aseptická meningitída, kŕče, dysgeúzia, vertigo

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie (pozri časť 4.4)

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: srdcové zlyhanie

Poruchy ciev

Neznáme: hypertenzia, vazodilatácia, vaskulitída (vrátane leukocytoklastickej vaskulitídy)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: astma

Neznáme: bronchospazmus (hlavne u pacientov so známou precitlivosťou na ASA a iné NSAID), rinitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: dyspepsia, nauzea, bolesť brucha, vracanie

Menej časté: obstipácia, diareja, plynatosť, gastritída

Zriedkavé: stomatitída, peptický vred

Neznáme: zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby, gastrointestinálna hemorágia a perforácia, pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, zvýšené hodnoty transamináz, zvýšená hodnota sérového bilirubínu spojená s hepatitídou

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka, pruritus

Neznáme: fotosenzitívne reakcie, alopecia, urtikária, angioedém, bulózne erupcie zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: akútne renálne zlyhanie, tubulointersticiálna nefritída, nefrotický syndróm, abnormálne výsledky testov funkcie obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: edém

Neznáme: únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: zvýšenie telesnej hmotnosti

Údaje z klinických a epidemiologických štúdií poukazujú na možnosť, že používanie niektorých NSAID (obzvlášť vysoké dávky a dlhodobá liečba) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prípady predávkovania ketoprofénom boli zaznamenané pri dávkach do 2,5 g. Vo väčšine prípadov boli pozorované symptómy benígne a obmedzili sa na letargiu, ospalosť, nauzeu, vracanie a bolesť v epigastriu.

Pri predávkovaní ketoprofénom neexistuje žiadne špecifické antidotum.

Pri podozrení na masívne predávkovanie sa odporúča výplach žalúdka. Má sa začať so symptomatickými a podpornými opatreniami, aby sa kompenzovala dehydratácia, má sa monitorovať vylučovanie obličkami a upraviť acidóza, ak sa vyskytne.

Ak dôjde k renálnemu zlyhaniu, hemodialýza môže byť nápomocná pri odstránení liečiva z krvného obehu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej, ATC kód: M01AE03

Mechanizmus účinku

Ketoprofén je nesteroidné antiflogistikum s protizápalovým, analgetickým a antipyretickým účinkom. Tieto účinky boli dokázané testami na laboratórnych zvieratách a *in vitro* testami. Na zvieracích modeloch zápalu sa ukázalo, že ketoprofén inhibuje syntézu prostaglandínov a leukotriénov inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy a čiastočne aj lipooxygenázy. Ketoprofén tiež inhibuje syntézu bradykinínu a stabilizuje membrány lyzozómov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ketoprofén sa ľahko absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Po perorálnom podaní 100 mg ketoprofenu sa maximálna plazmatická koncentrácia (10,4 µg/ml) dosiahne za 1 hodinu a 22 minút. Biologická dostupnosť ketoprofenu po perorálnom podaní dávky 50 mg je 90 % a s dávkou sa lineárne zvyšuje. Ketoprofén je racemická zmes, ale farmakokinetiky dvoch enantiomérov sú podobné.

Distribúcia

90 % ketoprofenu sa viaže na bielkoviny plazmy, predovšetkým na albumínovú frakciu. Distribučný objem v tkanivách je 0,1 až 0,2 l/kg. Ketoprofén penetruje do synoviálnej tekutiny. Tri hodiny po podaní 100 mg je plazmatická koncentrácia ketoprofenu približne 3 µg/ml a koncentrácia v synoviálnej tekutine 1,5 µg/ml. Po deviatich hodinách je plazmatická koncentrácia 0,3 µg/ml a koncentrácia v synoviálnej tekutine 0,8 µg/ml. Z toho vyplýva, že ketoprofén pomaly penetruje do synoviálnej tekutiny a tiež sa z nej pomaly eliminuje, zatiaľ čo plazmatická koncentrácia klesá ďalej. Ak sa ketoprofén podáva s jedlom, jeho absorpcia je pomalšia a plazmatická koncentrácia klesá mierne, ale jeho biologická dostupnosť sa nemení.

Po perorálnom podaní 50 mg ketoprofenu nalačno 4x denne sa maximálna koncentrácia v plazme 3,9 µg/ml dosiahne za 1,5 hodín v porovnaní s 2,0 µg/ml po 2 hodinách, keď sa ketoprofén podá po jedle.

Koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahnu po 24 hodinách od podania ketoprofenu. U starších pacientov, sa koncentrácie v rovnovážnom stave dosiahnu po 8,7 hodinách a rovnajú sa 6,3 µg/ml.

Biotransformácia

Ketoprofén sa masívne metabolizuje v pečeni prostredníctvom hepatálnych mikrozomálnych enzýmov. Viaže sa na kyselinu glukurónovú a z tela sa eliminuje vo forme glukuronidu. Po

perorálnom podaní je plazmatický klírens 1,16 ml/min/kg. Kvôli rýchlemu metabolizmu je biologický polčas len dve hodiny.

Eliminácia

70 až 80 % ketoprofenu sa vylučuje močom, prevažne (viac ako 90 %) vo forme glukuronidu ketoprofenu a približne 10 % sa vylučuje stolicou. U pacientov s renálnou insuficienciou sa ketoprofén vylučuje pomalšie a jeho biologický polčas je predĺžený o hodinu. U pacientov s hepatálnou insuficienciou sa môže ketoprofén akumulovať v tkanivách. Jeho metabolizmus a eliminácia sú u starších pacientov pomalšie, čo však má klinický význam iba u pacientov so zníženou renálnou funkciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

LD₅₀ ketoprofenu je po perorálnom podaní u myši 360 mg/kg, u potkanov 160 mg/kg a u morčiat približne 1 300 mg/kg. LD₅₀ ketoprofenu je viacnásobne vyššia ako u indometacínu.

Toxicita po opakovaných dávkach

Potkanom sa podávali perorálne dávky 2 mg, 6 mg alebo 18 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti počas 4 týždňov. Medzi 6.-30. dňom, 10 % zvierat, ktoré dostávali dávku 18 mg/kg, zahynulo a u niektorých bola zistená ulcerácia intestinálnej sliznice. U psov, tie isté dávky ketoprofenu vyvolali len intestinálnu ulceráciu, žiadne zviera neuhynulo. Zo zvierat, ktoré dostávali 6 mg indometacínu na kg telesnej hmotnosti, polovica uhynula; všetky zvieratá, ktoré dostávali dávku 18 mg/kg telesnej hmotnosti, uhynuli.

V štúdiu trvajúcej 6 mesiacov, sa potkanom podávala perorálna dávka 3 mg, 6 mg alebo 9 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Po 9. týždni uhynulo 53 % samcov potkanov, ktorí dostávali dávku 6 mg/kg a taktiež 67 % samcov a 20 % samíc potkanov, ktorí dostávali dávku 9 mg/kg. U zvierat, ktoré dostávali dávku 9 mg/kg sa plazmatická koncentrácia všetkých bielkovín znížila a hmotnosť sleziny a pečene sa zvýšila. Histopatologické analýzy tkanív zvierat, ktoré prežili, nepreukázali žiadne charakteristické patologické zmeny.

Karcinogenita, mutagenita a vplyv na fertilitu

Dlhodobejšie štúdie toxicity u myši, ktoré dostávali dennú perorálnu dávku až do 32 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti, nepotvrdili karcinogénny účinok liečiva. Nebola potvrdená ani mutagenita v Amesovom teste. Ketoprofén neovplyvňoval fertilitu samcov potkanov, ktorí dostávali dávku až do 9 mg/kg/deň. U samíc potkanov, ktoré dostávali dennú dávku 6 mg alebo 9 mg ketoprofenu na kg telesnej hmotnosti, sa znížil počet implantačných miest. U samcov potkanov a u psov bola zistená abnormálna spermatogenéza. U psov a samcov opíc, ktorí dostávali vysoké dávky ketoprofenu sa pozorovalo zníženie hmotnosti semenníkov.

Teratogenita

U myši, ktoré dostávali dávku až do 12 mg ketoprofenu/kg/deň a u potkanov, ktorí dostávali dávku až do 9 mg/kg/deň, nebol pozorovaný žiaden teratogénny účinok alebo ovplyvnenie plodu. Dávky ketoprofenu, ktoré boli toxické pre samice kráľika, poškodili plod, ale nemali teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

koloidný oxid kremičitý bezvodý

povidón

škrob

mastenec

Filmová vrstva:

hypromelóza
makrogol 400
indigokarmín E132
oxid titaničitý E171
mastenec
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ketonal forte 100 mg je balený v sklenených fľašiach jantárovej farby s PE uzáverom so závitom a bezpečnostným krúžkom alebo v bielych PVC/Al blistroch v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 20 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0601/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. augusta 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025