

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketonal 50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg ketoprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje 186,1 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Popis přípravku: tvrdé, neprůhledné tobolky velikosti 3, se spodní částí bílou a vrchní částí modrou, obsahující bílý až nažloutlý prášek nebo komprimát.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ketonal (dále také „přípravek“) je určen k symptomatické léčbě zánětlivých, degenerativních a metabolických revmatických onemocnění a ke zmírnění některých akutních i chronických bolestivých syndromů.

Přípravek se používá v následujících indikacích:

- revmatoidní artritida.
- séronegativní spondylartritida (ankylozující spondylitida, psoriatická a reaktivní artritida).
- dna, pseudodna.
- artrózy.
- extraartikulární revmatismus (tendinitida, bursitida, kapsulitida ramene apod.).
- pooperační bolest.
- primární dysmenorrhoea.
- bolest skeletu u nádorových metastáz.
- poúrazová bolest, bolest spojená s menším pohmožděním či namožením.
- bolest hlavy.
- záchvaty migrény.
- bolest zubů.
- 

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí a dospívající starší 15 let*

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz 4.4).

V případě krátkodobé léčby akutních stavů (primární dysmenorrhoea, poúrazová bolest, bolest hlavy, záchvaty migrény, bolest zubů) se doporučuje 50 mg (jedna tableta) jednou až dvakrát denně. Interval mezi jednotlivými dávkami má být minimálně 6 hodin. Maximální denní dávka u těchto stavů je 100 mg.

V případě chronických stavů se obvykle podává 50 mg (jedna tableta) ráno a v poledne a 50-100 mg (1-2 tablety) večer (na noc). V některých případech lze použít i následující kombinaci s čípkou: jedna tableta (50 mg) ráno a v poledne a jeden čípek (100 mg) večer, na noc.

Denní dávku ketoprofenu lze snížit na 100 mg dle charakteru základního onemocnění a stavu pacienta.

Maximální denní dávka ketoprofenu je 200 mg. Před podáním této maximální denní dávky je třeba pečlivě zvážit přínos léčby a možná rizika, vyšší dávky než 200 mg nelze doporučit pro vysoké riziko nežádoucích účinků.

#### Porucha funkce jater a/nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin je třeba upravit dávkování a podávat minimální účinné dávky ketoprofenu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo jater je použití ketoprofenu kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Starší pacienti

U starších osob se obecně doporučuje zahájit léčbu ketoprofenem nižšími dávkami dávkového rozmezí, aby bylo možno takové pacienty udržet na nejnižší účinné dávce. Starší osoby jsou více ohroženy závažnými důsledky nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Děti a dospívající do 15 let: Bezpečnost a účinnost ketoprofenu u dětí a dospívajících ve věku do 15 let nebyla dosud stanovena. Tento přípravek není určen pro děti a dospívající do 15 let.

#### Způsob podání

Tablety se polykají celé, nerozkousané, zapíjejí se vodou a měly by být užívány při jídle nebo po jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Ketoprofen je kontraindikován u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivní reakce, jako je bronchospasmus, astmatický záchvat, rhinitida, urtikárie nebo jiné alergické reakce navozené podáním ketoprofenu, kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antirevmatik. U takových pacientů byly hlášeny těžké, vzácně fatální anafylaktické reakce (viz bod 4.8).

Ketoprofen je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Ketoprofen je rovněž kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Ketoprofen je též kontraindikován v následujících případech:

- těžké srdeční selhání.
- aktivní peptický vřed nebo anamnéza gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace hemoragická diatéza.
- těžká porucha funkce ledvin.
- těžká porucha funkce jater.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Upozornění

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu potřebnou ke zlepšení symptomů.

Opatrnost se doporučuje u pacientů současně užívajících léky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulantia, jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo protidestičkové léky, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Je nutno se vyhnout používání ketoprofenu současně s nesteroidními antirevmatiky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2.

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: výskyt gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byl hlášen u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby s varovnými příznaky nebo i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Některé epidemiologické údaje naznačují, že podávání ketoprofenu může být spojeno s vysokým rizikem závažné gastrointestinální toxicity, v poměru k některým jiným NSAID, zvláště ve vysokých dávkách (viz také bod 4.3).

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U těchto pacientů a rovněž u pacientů léčených současně antiagregačními dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčiv, která pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko, je nutno zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s gastrointestinální toxicitou v anamnéze, zejména jde-li o starší pacienty, musí hlásit veškeré neobvyklé abdominální symptomy (zvláště gastrointestinální krvácení), zejména v počátečních stádiích léčby.

Starší pacienti: Starší pacienti mají vyšší frekvence nežádoucích reakcí na nesteroidní antirevmatika, zvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální.

Pokud se u pacienta léčeného ketoprofenem objeví gastrointestinální krvácení nebo vředy, musí být léčba ukončena.

Velmi vzácně byly v souvislosti s užíváním nesteroidních antirevmatik hlášeny závažné kožní reakce, někdy fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Zdá se, že pacienti jsou těmito účinky více ohroženi v raných fázích léčby, nástup reakce se ve většině případů objevuje během prvního měsíce léčby. Přípravek Ketonal je nutno při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných projevů hypersenzitivity vysadit.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že používání některých nesteroidních antirevmatik (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo ikty). Pro vyloučení takového rizika u ketoprofenu není k dispozici dostatek údajů.

### Opatření

Nesteroidní antirevmatika se musí pacientům s gastrointestinálním onemocněním (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) v anamnéze podávat opatrně, protože touto léčbou může dojít k exacerbaci jejich stavu.

Na začátku léčby je nutno pečlivě sledovat renální funkce u pacientů se srdečním selháním, cirhózou a nefrózou, u pacientů léčených diuretiky, u pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin, zejména pokud jsou starší. U těchto pacientů může podání ketoprofenu indukovat snížení průtoku krve ledvinami způsobené inhibicí prostaglandinů, což může vést k renální dekompenzaci.

U pacientů s hypertenzí a/nebo mírným až středně těžkým městnavým srdečním selháním v anamnéze je potřebné příslušné sledování a poučení, protože v souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byla hlášena retence tekutin a otoky.

U pacientů s abnormálními výsledky testů funkce jater nebo s onemocněním jater v anamnéze musí být pravidelně sledovány hladiny aminotransferáz, zejména při dlouhodobé léčbě.

V souvislosti s podáváním ketoprofenu byly popsány vzácné případy žloutenky a hepatitidy.

Užívání nesteroidních antirevmatik může zhoršit ženskou plodnost, a u žen usilujících o otěhotnění se tedy nedoporučuje. U žen s potížemi s otěhotněním nebo u žen podstupujících vyšetření plodnosti je nutno zvážit vysazení ketoprofenu.

U pacientů s astmatem spojeným s chronickou rhinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosními polypy jsou pravděpodobnější alergické reakce po užití kyseliny acetylsalicylové a/nebo nesteroidních antirevmatik než u obecné populace. Podání tohoto přípravku může indukovat astmatický záchvat nebo bronchospasmus, a to zejména u pacientů alergických na kyselinu acetylsalicylovou nebo nesteroidní antirevmatika (viz bod 4.3).

Podobně jako u jiných nesteroidních antirevmatik smějí být pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou srdeční chorobou, periferní arteriální chorobou a/nebo cerebrovaskulární chorobou ketoprofenem léčeni pouze po pečlivém uvážení. Podobného uvážení je třeba před zahájením dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Pokud se objeví poruchy vidění, jako je rozostřené vidění, léčba se musí ukončit.

#### *Maskování symptomů základního infekčního onemocnění*

Přípravek Ketonal může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se přípravek Ketonal podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Přípravek není určen pro děti a dospívající do 15 let.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučované kombinace

Jiná nesteroidní antirevmatika (včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2) a vysoké dávky salicylátů:

Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace a krvácení.

Antikoagulanca (heparin a warfarin) a inhibitory agregace destiček (tj. tiklopidin, klopidoogrel):

Zvýšené riziko krvácení (viz bod 4.4).

Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, musí být pacient pečlivě sledován.

Lithium:

Riziko zvýšení plasmatické koncentrace lithia, v některých případech dosahující hranice toxicity z důvodu snížení renální exkrece lithia. Je nutno pečlivě monitorovat plasmatické koncentrace lithia a dávkování lithia by mělo být během léčby nesteroidními antirevmatiky a po jejím ukončení upraveno.

*Methotrexát při dávkování vyšším než 15 mg týdně:*

Zvýšené riziko hematologické toxicity methotrexátu, pravděpodobně související s nahrazením methotrexátu ve vazbě na proteiny a jeho sníženou renální clearance.

#### Kombinace vyžadující opatrnost

Diuretika:

U pacientů, zejména dehydratovaných, užívajících diuretika existuje vyšší riziko renálního selhání v souvislosti se snížením průtoku krve ledvinami způsobeným inhibicí prostaglandinů. Tito pacienti by měli být před zahájením souběžného podávání rehydratování a při zahájení terapie by měla být monitorována funkce ledvin (viz bod 4.4).

ACE inhibitory a antagonisté angiotensinu II:

U pacientů s poruchou renální funkce (např. dehydratovaní nebo starší pacienti) může současné podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II a inhibitorů cyklooxygenázy způsobit další deterioraci renálních funkcí, včetně možnosti akutního renálního selhání.

Methotrexát při dávkování nižším než 15 mg týdně:

Během prvních týdnů kombinační terapie by měl být kompletní krevní obraz monitorován každý týden. V případě jakékoli změny renálních funkcí nebo v případě, že se jedná o staršího pacienta, by měl být monitoring prováděn častěji.

Kortikosteroidy:

Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).

Pentoxifylin:

Zvýšené riziko krvácení. Je potřeba častější klinické sledování a monitorování doby krvácení.

#### Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Antihypertenziva (beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, diuretika):

Riziko snížení antihypertenzních účinků (inhibice vazodilatačních prostaglandinů NSAID).

Trombolytika:

Zvýšené riziko krvácení.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Probenecid:

Současné podávání probenecidu může výrazně snížit plasmatickou clearance ketoprofenu.

#### Další kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Cyklosporin, takrolimus:

Zvýšené riziko nefrotoxicity, zejména u starších pacientů.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschisis po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ketoprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být v průběhu prvního a druhého trimestru ketoprofen podán, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je ketoprofen podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání ketoprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Ketonol ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavovat

- plod:
  - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze),
  - renální dysfunkci (viz výše),
- matku a novorozence na konci těhotenství:
  - potenciálnímu prodloužení krvácení, jde o antiagregační účinek, který se může objevit i při velmi malých dávkách,
  - inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Proto je ketoprofen ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

### Kojení

O vylučování ketoprofenu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné údaje. Ketoprofen se kojícím matkám nedoporučuje.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno upozornit, že nesteroidní antirevmatika mohou způsobit ospalost, točení hlavy a křeče; v takových případech nesmějí řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Pro klasifikaci četností nežádoucích účinků byla použita následující konvence:

*velmi časté ( $\geq 1/10$ )*

*časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )*

*méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )*

*vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )*

*velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )*

*není známo (z dostupných údajů nelze určit).*

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány u dospělých pacientů léčených ketoprofenem:

#### Poruchy krve a lymfatického systému

- vzácné: hemoragická anémie
- není známo: agranulocytóza, trombocytopenie, selhání kostní dřeně.

#### Poruchy imunitního systému

- není známo: anafylaktické reakce (včetně šoku).

#### Psychiatrické poruchy

- není známo: změny nálady.

#### Poruchy nervového systému

- méně časté: bolesti hlavy, točení hlavy, somnolence
- vzácné: parestézie
- není známo: křeče, dysgeuzie.

#### Poruchy oka

- vzácné: rozostřené vidění (viz bod 4.4).

#### Poruchy ucha a labyrintu

- vzácné: tinitus.

#### Srdeční poruchy

- není známo: srdeční selhání.

#### Cévní poruchy

- není známo: hypertenze, vazodilatace.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- vzácné: astma
- není známo: bronchospasmus (zejména u pacientů se známou přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antirevmatika), rhinitida.

#### Gastrointestinální poruchy

- časté: dyspepsie, nauzea, bolesti břicha, zvracení
- méně časté: zácpa, průjem, flatulence, gastritida
- vzácné: stomatitida, peptický vřed
- není známo: exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby, gastrointestinální krvácení a perforace.

#### Poruchy jater a žlučových cest

- vzácné: hepatitida, zvýšení hladin aminotransferáz, zvýšení hladin sérového bilirubinu v důsledku hepatických poruch.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

- méně časté: vyrážka, pruritus
- není známo: fotosenzitivní reakce, alopecie, kopřivka, angioedém, bulózní erupce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

#### Poruchy ledvin a močových cest

- není známo: akutní selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida, nefritický syndrom, abnormální výsledky testů funkce ledvin.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- méně časté: edém, únava.

### Vyšetření

– vzácné: přírůstek na váze.

Data z klinických studií a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých nesteroidních antirevmatik (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo iktu, viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování dávkami až 2,5 g ketoprofenu. Ve většině případů byly pozorované symptomy benigní a omezené na letargii, malátnost, nauzeu, zvracení a bolesti v nadbřišku.

Na předávkování ketoprofenem neexistují žádná specifická antidota. V případech podezření na masivní předávkování se doporučuje výplach žaludku, přičemž musí být nasazena symptomatická a podpůrná léčba, kompenzující dehydrataci, a musí se sledovat výdej moči a upravit acidóza, pokud k ní dojde.

Pokud je přítomno selhání ledvin, může být při odstraňování cirkulujícího léčiva užitečná hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové, ATC kód: M01AE03.

Ketoprofen je nesteroidní antiflogistikum s analgetickými a antipyretickými účinky. Antiflogistické, analgetické a antipyretické vlastnosti ketoprofenu byly prokázány standardními animálními studiemi a hodnocením *in vitro*. Protizánětlivý účinek ketoprofenu je dán inhibičními účinky na syntézu prostaglandinů a leukotrienů, a to inhibicí enzymů cyklooxygenázy a v menší míře lipooxygenázy. Ketoprofen má antibradykininovou aktivitu a stabilizuje lysosomální membrány.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Ketoprofen se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Po perorálním podání 100 mg ketoprofenu je dosaženo vrcholových plazmatických koncentrací (10,4 µg/ml) za 1,22 hodiny od podání. Biologická dostupnost ketoprofenu po p.o. podání je 90 % a stoupá lineárně s velikostí podávané dávky. Ketoprofen je racemická směs; farmakokinetika obou enantiomerů je podobná.

### Distribuce

Ketoprofen se váže z více než 90 % na plazmatické proteiny, zejména na albuminovou frakci. Distribuční objem je 0,1-0,2 l/kg. Ketoprofen proniká do synoviální tekutiny.

Koncentrace v plazmě dosahuje za 3 hodiny od podání 100 mg ketoprofenu 3 µg/ml a v synoviální tekutině 1,5 µg/ml. Po 9 hodinách jsou plazmatické koncentrace ketoprofenu přibližně 0,3 µg/ml a 0,8 µg/ml v synoviální tekutině, z čehož vyplývá, že ketoprofen proniká pomalu do synoviální tekutiny a je z ní též pomalu eliminován, zatímco koncentrace v plazmě jsou již nižší.

Podávání ketoprofenu spolu s jídlem celkově nevede ke změnám biologické dostupnosti; rychlost jeho vstřebávání je však zpomalena a plazmatické koncentrace mírně sníženy. Při užívání 50 mg ketoprofenu čtyřikrát denně spolu s jídlem je vrcholové plazmatické koncentrace 2 µg/ml dosaženo za 1,5 hodiny od perorálního podání. Při stejném dávkování, avšak nalačno, je vrcholové plazmatické koncentrace 3,9 µg/ml dosaženo po 2 hodinách od užití léčiva per os.

Ustálených koncentrací je dosaženo během 24 hodin od začátku podávání. U starších osob se vrcholová koncentrace v plazmě získaná za ustálených hladin objevila po 8,7 hodinách a dosáhla hodnoty 6,3 µg/ml.

### Metabolismus a eliminace

Ketoprofen se metabolizuje extenzivně v játrech, primárně pomocí mikrozomálních enzymů. Váže se na kyselinu glukuronovou a v této podobě je z těla vylučován. Při perorálním podání je plazmatická clearance ketoprofenu 1,16 ml/min/kg. Vzhledem k intenzivnímu metabolismu ketoprofenu je biologický poločas 2 hodiny. Močí se vylučuje přibližně 70-80 % ketoprofenu, především (více než 90 %) jako glukuronidový metabolit. Asi 10 % podané dávky se vyloučí stolicí. U nemocných s renální insuficiencí se eliminace látky z těla zpomaluje a biologický poločas se prodlužuje o 1 hodinu. U nemocných s jaterní insuficiencí může dojít ke kumulaci ketoprofenu ve tkáních. U starších osob jsou metabolismus a eliminace ketoprofenu sníženy. Klinický význam má tato skutečnost pouze u osob s renální insuficiencí.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### ***Akutní toxicita***

LD<sub>50</sub> ketoprofenu u myši po perorální aplikaci je 360 mg/kg tělesné hmotnosti, u potkanů 160 mg/kg a u morčat asi 1300 mg/kg tělesné hmotnosti. LD<sub>50</sub> ketoprofenu je několikanásobně vyšší než u indometacinu.

### ***Chronická toxicita***

Potkanům byl ketoprofen podáván per os v dávce 2 mg/kg, 6 mg/kg nebo 18 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 týdnů. Mezi 6. a 30. dnem uhynulo 10 % zvířat, kterým byla podávána dávka ketoprofenu 18 mg/kg tělesné hmotnosti; u některých zvířat se vyskytla ulcerace žaludeční sliznice. U psů byly po této dávce zaznamenány pouze ulcerace žaludeční sliznice a žádné zvíře neuhynulo. Při podávání indometacinu v dávce 6 mg/kg tělesné hmotnosti uhynulo 50 % zvířat a při aplikaci 18 mg/kg tělesné hmotnosti uhynula všechna zvířata.

V šestiměsíční studii byla podávána potkanům per os dávka ketoprofenu 3 mg/kg, 6 mg/kg nebo 9 mg/kg tělesné hmotnosti. Po 8 týdnech uhynulo 53 % samců, kterým byla podávána dávka 6 mg/kg, a 67 % samců a 20 % samic, kterým byla podávána dávka 9 mg/kg tělesné hmotnosti. U zvířat, kterým bylo podáváno 9 mg/kg, bylo zaznamenáno snížení plazmatických koncentrací proteinů a zvýšení hmotnosti sleziny a jater. Ve skupině zvířat, která přežila, nebyly pozorovány žádné signifikantní patologické změny.

### ***Karcinogenita, mutagenita, vliv na fertilitu***

V dalších toxikologických studiích u myši nebyl po perorální aplikaci ketoprofenu (do 32 mg/kg/den) zjištěn karcinogenní potenciál. V Amesově testu nebyly potvrzeny mutagenní vlastnosti ketoprofenu. Podávání ketoprofenu samcům potkanů (do 9 mg/kg/den) nemělo signifikantní vliv na reprodukční schopnosti a fertilitu. U samic potkanů, kterým bylo podáváno 6 nebo 9 mg/kg/den ketoprofenu, bylo

zaznamenáno snížení počtu implantací. U samců potkanů a psů byla pozorována inhibice spermatogeneze. Při podávání vysokých dávek psům a samcům pavíánů byla snížena hmotnost testes.

### ***Teratogenita***

V teratologických studiích, ve kterých byl ketoprofen aplikován myším v dávkách do 12 mg/kg/den a potkanům v dávce do 9 mg/kg/den, nebyly prokázány teratogenní nebo embryotoxické účinky. Dávky ketoprofenu, které byly toxické pro samice králíka, měly embryotoxický účinek, ale nebyly teratogenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah tobolky: monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Tobolka

Víčko tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), patentní modř V (E 131).

Tělo tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Lahvička: 5 let

Blistr: 2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla s LPDE pojistným odklápecím uzávěrem obsahující 10, 20 a 25 tvrdých tobolek, v papírové krabici.

PVC/Al nebo PVC/TE/PVDC/Al blistry obsahující 10, 20, nebo 25 tvrdých tobolek, v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

29/1158/94-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7.12.1994

Datum posledního prodloužení registrace: 19.8.2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 8. 2026