

核准日期：2007年01月18日
修改日期：2008年08月28日
2009年03月27日（0.1g）
2010年01月20日（0.2g）
2014年10月04日
2015年01月07日
2020年04月23日

酮洛芬缓释胶囊说明书

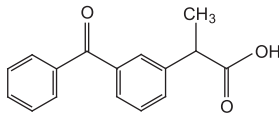
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：酮洛芬缓释胶囊
商品名称：琪和® ARKET®
英文名称：Ketoprofen Sustained Release Capsules
汉语拼音：Tongluofen Huanshi Jiaonang

【成份】

化学名称： α -甲基-3-苯甲酰基-苯乙酸
化学结构式：



分子式： $C_{16}H_{14}O_3$
分子量：254.29

【性状】本品为硬胶囊，内容为白色或类白色的球形小丸。

【适应症】

主要用于风湿性或类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎、痛风、痛经等。也可用于关节扭伤、软组织损伤、骨折疼痛及术后疼痛等。

【规格】(1) 0.1g (2) 0.2g

【用法用量】

本品用药应个体化。
成人，用餐时口服。常用量一日0.1g ~ 0.2g，每日最高剂量不超过0.2g。

规格0.1g 一次1粒，一日2次。
规格0.2g 一次1粒，一日1次。

【不良反应】

据国外文献报道：

在835名服用酮洛芬胶囊的4-54周双盲对照试验和622名服用酮洛芬缓释胶囊的4-16周双盲对照试验中，常见不良反应发生率大约是1%。在交叉试验中，每日服用200mg缓释胶囊的病人与每日服用普通胶囊75mgX3次/日病人中，上下消化道的不良反应发生率没有显著差别。胃溃疡和胃肠道出血症状在对照临床试验期间少于1%（1076）；在后期开放阶段，该症状的发病率上升到远大于2%（1292）。

非甾体抗炎药服用期间的消化道溃疡发生率是和多个风险因子相关联，如年龄、性别、吸烟、酗酒、饮食、压力，合并用药如阿司匹林、皮质醇激素等，及给药剂量和维持时间等。

中枢神经的不良反应仅次于胃肠道不良反应，表现为：头痛、眩晕、嗜睡等。该不良反应发生率呈剂量依赖性。

以下是根据不良反应发生部位和发生率递减汇总如下：

发生率>1%（非常可能有因果关系）

消化道：消化不良（11%）恶心、腹痛、腹泻、便秘、肠胃气胀、厌食、呕吐、口腔炎。

神经系统：头痛，头晕、中枢神经抑制或兴奋（如失眠、神经质、多梦等）。

特殊感觉：耳鸣、视觉干扰。

皮肤和四肢：皮疹。

泌尿系统：肾功能障碍（水肿、BUN上升），尿路刺激症状等。

发生率<1%（非常可能有因果关系）

全身性：寒战、面部水肿、感染、疼痛、过敏反应。
心血管：高血压、心悸、心动过速、充血性心力衰竭、外周血管疾病、血管舒张。

消化道：食欲增加、口干、打嗝、胃炎、直肠出血、黑粪症、大便便血、涎液增多、胃溃疡、胃肠道穿孔、出血、肠道溃疡、肝功能障碍、肝炎、胆汁性肝炎、黄疸。

血液：粒细胞缺乏症、贫血、溶血、紫癜、血小板减少症。

代谢和营养：口渴、体重增加或减轻、肾皮功能减退。

肌肉系统：肌痛。

神经系统：健忘、困倦、无力、感觉异常、偏头痛、眩晕。

呼吸系统：呼吸困难、咯血、鼻出血、咽炎、鼻炎、支气管痉挛、喉部水肿。

皮肤和四肢：秃头症、湿疹、瘙痒、紫色皮疹、出汗、荨麻疹、疱疹、皮肤鳞片状脱落、光敏症、皮肤变色、表皮坏死、多种形式的红斑、斯蒂文森约翰逊综合征。

特殊感觉：结膜炎、干眼性结膜炎、眼睛疼痛、听力障碍、视网膜出血、色素沉着、味觉倒错。

泌尿系统：月经过多、血尿、肾功能不全、间质性肾炎、肾病综合症。

以下是罕见不良反应，是否与服用酮洛芬有关，没有明确，现根据症状严重程度自上而下介绍：

全身系统：败血症、休克。
心血管：心律失常、心肌劳损。
消化道：口腔坏疽、溃疡性大肠炎、微动脉脂肪病变、胰腺炎。
内分泌系统：糖尿病加剧。
神经系统：烦躁不安、幻觉、性冲动、噩梦、不适、脑膜炎。
泌尿系统：急性肾小管肾炎、男子女性化乳房。

【禁忌】

- 1、已知对本品过敏的患者。
- 2、服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者。
- 3、禁用于冠状动脉搭桥手术（CABG）围手术期疼痛的治疗。
- 4、有应用非甾体抗炎药后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者。
- 5、有活动性消化道溃疡/出血，或者既往曾复发溃疡/出血的患者。
- 6、重度心力衰竭患者。

【注意事项】

- 1、避免与其它非甾体抗炎药，包括选择性COX-2抑制剂合用。
- 2、根据控制症状的需要，在最短治疗时间内使用最低有效剂量，可以使不良反应降到最低。
- 3、在使用所有非甾体抗炎药治疗过程中的任何时候，都可能出现胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良反应，其风险可能是致命的。这些不良反应可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良反应史或严重的胃肠事件病史。既往有胃肠道病史（溃疡性大肠炎，克隆氏病）的患者应谨慎使用非甾体抗炎药，以免使病情恶化。当患者服用该药发生胃肠道出血或溃疡时，应停药。老年患者使用非甾体抗炎药出现不良反应的频率增加，尤其是胃肠道出血和穿孔，其风险可能是致命的。
- 4、针对多种COX-2选择性或非选择性NSAIDs药物持续时间达3年的临床试验显示，本品可能引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗塞和中风的风险增加，其风险可能是致命的。所有的NSAIDs，包括COX-2选择性或非选择性药物，可能有相似的风险。有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者，其风险更大。即使既往没有心血管症状，医生和患者也应对此类事件的发生保持警惕。应告知患者严重心血管安全性的症状和/或体征以及如果发生应采取的步骤。
- 5、患者应该警惕诸如胸痛、气短、无力、言语含糊等症状和体征，而且当有任何上述症状或体征发生后应立即马上寻求医生帮助。
- 6、和所有非甾体抗炎药（NSAIDs）一样，本品可导致新发高血压或使已有的高血压症状加重，其中的任何一种都可能导致心血管事件的发生率增加。服用噻嗪类或髓袢利尿剂的患者服用非甾体抗炎药（NSAIDs）时，可能会影响这些药物的疗效。高血压病患者应慎用非甾体抗炎药（NSAIDs），包括本品。在开始本品治疗和整个治疗过程中应密切监测血压。
- 7、NSAIDs，包括本品可能引起致命的、严重的皮肤不良反应，例如剥脱性皮炎、Stevens-Johnson综合征（SJS）和中毒性表皮坏死溶解症（TEN）。这些严重事件可在没有征兆的情况下出现。应告知患者严重皮肤反应的体征和体征，在第一次出现皮肤皮疹或过敏反应的其他征象时，应停用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 1、没有足够有关孕妇服用本品的对照研究，虽然致畸性研究没有显示致畸毒性和胎儿毒性。但由于动物实验不能完全预测药物对人类的影响，因此不推荐孕妇服用，除非评估治疗利益高于风险。
- 2、服用本品对于孕妇的分娩和生产能力尚不明确。动物实验表明，给予大鼠6mg/kg/d（36mg/m²/d），相当于人体每日推荐最高剂量185mg/m²/d的五分之一的酮洛芬，会延长怀孕过程。因为知道前列腺素-抑制药物对心血管的致命作用（动脉栓塞），因此应避免在怀孕晚期服用本品。
- 3、服用本品对乳汁分泌的影响尚不明确。动物试验表明，给予大鼠最高剂量9mg/kg/d（54mg/m²/d），相当于人体每日推荐最高剂量185mg/m²/d的30%，不会影响这个过程。对于产乳的狗的实验来看，乳汁内的酮洛芬水平大概是血药浓度的4-5%。由于其他药物从乳汁排泄，建议不要给予授乳妇女。

【儿童用药】

未进行该项实验且无可靠参考文献。

【老年用药】

老年人应用本品时血浆蛋白结合率及药物排出速度可减低，导致血药浓度升高及半衰期延长，因而需注意剂量调整。

【药物相互作用】

1、药物相互作用

下文的药物相互作用研究是建立在每日服用200mg酮洛芬剂量的基础上的。如果每日服用酮洛芬缓释胶囊超过200mg，药物相互作用会因药物结合率升高而升高。

①抗酸剂：在给予酮洛芬胶囊同时给予抗酸剂如氢氧化镁、氢氧化铝不会影响酮洛芬的吸收速度和吸收总量。

②阿司匹林：服用酮洛芬不影响阿司匹林吸收；但是，在12个健康志愿者为对象的研究中，交叉给予阿司匹林降低酮洛芬的血浆蛋白结合率并增加了酮洛芬的血浆清除率，从不给予阿司匹林状态的0.07L/kg/h，增加到给予阿司匹林状态的0.11L/kg/h。有关此临床迹象，没有进行更深入的研究。因此，不推荐同时使用阿司匹林和酮洛芬。

③利尿剂：给予氢氯噻嗪的同时给予酮洛芬，与单独给予氢氯噻嗪相比，尿液中减少了钾和氯的排泄。病人服用利尿剂同时服用酮洛芬，其风险大大增加，原因之一是酮洛芬抑制的前列腺素合成导致降低了肾脏血流灌注速度。

④地高辛：在对12名充血性心力衰竭病人的研究中，病人在服用地高辛同时服用酮洛芬，结果显示酮洛芬不影响地高辛的血清水平。

⑤华法林：在短期的14个正常志愿者的研究中，虽然服用华法林同时服用酮洛芬并不显著影响华法林的凝血酶原时间。但由于前列腺素对止血作用有非常重大的意义，而酮洛芬对血小板功能也有影响，如果酮洛芬和华法林合用需要严密监控各项指标。

⑥丙磺舒：丙磺舒会使酮洛芬的血浆清除率下降三分之一而导致血浆游离和结合酮洛芬增加。因此，不推荐合并使用这两种药物。

⑦甲氧萘啶：和其他非甾体抗炎药一样，合并使用甲氧萘啶，会导致甲氧萘啶的消除发生改变，导致血药浓度升高而增加毒性。

⑧锂制剂：有报道服用非甾体抗炎药会导致锂制剂的稳态浓度改变，因此建议同时服用锂制剂和酮洛芬时需要监控锂浓度。

2、药物实验室检验相互作用

凝血实验作用

酮洛芬减少了血小板的附着力和聚合。因此，服用酮洛芬会延长出血时间，较基线时间长约3-4分钟。这并不显著影响血小板计数，凝血酶原时间、凝血酶原激酶时间和凝血酶时间。

【药物过量】

过量服用非甾体抗炎药的体征有无力、嗜睡、恶心、呕吐、上腹部疼痛，如有发生应采用常规的支持性方法。过量服用酮洛芬可能发生呼吸降低、昏迷、惊厥。也可能发生胃肠道出血、低血压、高血压或急性肾衰竭，但发生率很低。

病人在过量服药后，应根据体征进行支持性治疗。目前没有特殊的解救药。应在过量服用酮洛芬胶囊发生症状4小时内（缓释胶囊可以延长）或服用常规剂量5-10倍的酮洛芬时，采用清洗胃肠的方式，并采用催吐、服用活性炭（成人60-100克，儿童1-2克/公斤）和泻剂或在首剂加入聚山梨醇。采取利尿措施，碱化尿等措施，但采用血液透析可能没有作用，因为酮洛芬和血浆蛋白有着高结合率。

有关过量服用药物的报道目前有26例，6例儿童、16例青少年、4例成人。5例仅有轻微症状（4呕吐，1嗜睡为儿童）。一个12岁的女孩服用不知量的酮洛芬和1或2片含氢可酮的对乙酰氨基酚1-2小时发现产生激惹性惊厥，服药后3-4小时检测出其酮洛芬血药浓度达到1156mg/L（56倍于常规剂量20mg/L）经过插管、给予安定、活性炭后，恢复。一45岁妇女服用200mg酮洛芬缓释胶囊后，又喝了375ml伏尔加酒，经催吐和支持性援助后，完全恢复，她仅仅抱怨恢复后尚有轻度上腹部疼痛。

【药理毒理】

药理作用：酮洛芬是非甾体抗炎药，具有解热镇痛作用。本品的抗炎、解热、镇痛作用已经通过经典的动物试验及体外测试系统证明。其抗炎模型表明，酮洛芬的抗炎作用是通过阻断前列腺素及白三烯合成实现的，使其具有抗缓激肽作用并使溶菌酶细胞膜稳定作用。

毒理研究：致癌作用、致突变作用对生育障碍作用

小鼠长期毒性试验（最高32mg/kg/d；96mg/m²/d）没有显示有潜在的致癌作用。人体治疗的最高推荐剂量为300mg/天，60kg体重体表面积约1.6m²，大约是5mg/kg/d；185mg/m²/d。根据体表面积推算，小鼠服用剂量是人体最高推荐剂量的一半。

大鼠2年的长期毒性试验（最高6.0mg/kg/d；36mg/m²/d）没有显示有潜在的致瘤作用。所有的除雌性鼠外的试验组均给药长达104周，（最高6.0mg/kg/d；36mg/m²/d），但实验在81周终止，因为存活率低。剩余的大鼠在87周后逐渐被处死，在对照试验中，给药组104周存活率低于6%。也进行过2年最高12.5mg/kg/d；（75mg/m²/d）的长期毒性试验，但因为存活率低，因此没有结论，但也可证明没有潜在致癌性。在动物试验中，酮洛芬也没有显示致突变性。雄性大鼠服用最高9.0mg/kg/d（54mg/m²/d），没有显示对生育行为和生育能力的影响。雌性大鼠服用最高6.0-9.0mg/kg/d（36-54mg/m²/d），生育数量减少。36mg/m²/d相当于人体每日推荐最高剂量185mg/m²/d的五分之一。

高剂量给药会导致大鼠产生精子异常或精子数量减少，也可使狗和狒狒的睾丸重量减小。

致畸性研究

进行致畸性研究对小鼠最高12mg/kg/d（36mg/m²/d）和对大鼠进行最高9mg/kg/d（54mg/m²/d），相当于人体每日推荐最高剂量185mg/m²/d的五分之一。没有显示致畸性毒性和致胎儿毒性。在另外的兔子试验中，使孕兔产生毒性的剂量只与胎儿毒性相关连，但无致畸性关联。

没有足够有关孕妇服用本品的对照研究。但由于动物实验不能完全预测药物对人类的影响，因此不推荐孕妇服用，除非评估治疗利益高于风险。

431611

【药代动力学】

据国外文献报道：

吸收：本品吸收很好，服药后2~3小时血药浓度开始上升，6~7小时达峰值，单次给药后进食高脂饮食，达峰时间延迟近2小时，但是整个生物利用度和血药浓度峰值不受影响。服用本品200mg后24小时血药浓度达到稳态，为0.4mg/L，多次服用后酮洛芬累积非常少。

代谢：酮洛芬的代谢是与葡萄糖苷酸结合生成不稳定的葡萄糖苷酸-酰化复合物。葡萄糖苷酸半数可以转化回母化合物，因此代谢过程可以视为母药转换的过程。这可能对肾功能不全的患者至关重要，因为整个复合物可能会累积在血清中，然后解离恢复为母体化合物，这与肾功能密切相关。该复合物，根据报道成年健康志愿者血浆中只发现微量该物质，在老年患者血浆中浓度更高。老年患者在服用多剂量（每6小时50mg）本品研究中，与母药酮洛芬AUC结合率为：S构型、R构型分别是30%和3%。现在尚不完全明确酮洛芬代谢活动，但试验显示酮洛芬并不诱导药物代谢酶。

消除：酮洛芬消除的半衰期为5.4±2.2h。单剂量服用本品200mg，血药浓度水平缓慢下降，24小时后平均值0.4mg/L。24小时期间，主要通过葡萄糖苷酸代谢，大约80%给药的酮洛芬经尿排泄。

特殊人群

老年人群：清除率和游离药物

老年人群（平均年龄73岁）的酮洛芬血浆和肾脏清除率与年轻人群（平均年龄27岁）相比有所下降。因此，血药浓度峰值和AUC面积随着年龄增长而增加。从临床试验数据来看，妇女相关数值的生长远高于男性。这是否与老年人群中因年龄相关的变化而导致的酮洛芬生物利用变化有关，尚未得到肯定。

以2个老年男性和女性为对象口服200mg酮洛芬缓释胶囊小規模临床研究，研究年龄和性别对本品作用的影响，试验的结果与另外对年轻男性作对比。

结果显示：与年轻对象临床试验组比较，老年组的消除半衰期延长了54%，整个AUC值和血药浓度峰值相应增加了70%。老年人在单剂量给予200mg缓释胶囊后，血药浓度和稳态浓度基本相同，没有药物蓄积现象产生。与青年组服用普通胶囊制剂相比，整个老年组的AUC和血药浓度峰值分别增加了25%和16%。有关缓释胶囊给药后血液中的游离药物的数据，尚不明确。

肾功能不全人群

对于肾功能不全人群的研究规模比较小。研究显示，患肾功能不全的病人药物清除率下降。在23人肾功能不全患者服用药物研究显示，不能观察到病人血浆中明显的游离酮洛芬峰，正常人药物清除率为15L/kg/h，轻度肾功能不全的患者药物清除率为7L/kg/h，而中度、重度肾功能不全患者药物清除率是4L/kg/h。清除半衰期从正常人的1.6小时延长到了轻度肾功能不全的3小时，而中度到重度肾功能不全的病人则延长到5-9小时。

没有进行有关肾功能不全病人服用酮洛芬缓释胶囊的研究。

肝功能不全人群

酒精性肝硬化病人服用酮洛芬胶囊的药代动力学数据及其年龄匹配的普通病人相比，没有显著差别：26位肝功能不全病人的血浆清除率为0.07L/kg/h。其消除的半衰期和正常人群相比，未与蛋白结合（生物活性）的药物量是正常人群的2倍，可能与血清蛋白减少和肝硬化病人的药代动力学多变性相关。因此，对于肝功能不全的患者，应特别小心注意监控其状态和日剂量，对于病人应当给予能发挥治疗作用的最小剂量。没有进行有关肝功能不全病人服用酮洛芬缓释胶囊的研究。

【贮藏】遮光，密封保存。

【包装】直接接触药品的包装材料：药用铝箔、聚氯乙烯固体药用硬片

包装规格：10粒/板/盒；2×10粒/板/盒；3×10粒/板/盒

【有效期】36个月。

【执行标准】WVS-665(X-488)-2002-2014Z

【批准文号】(1) 0.1g 国药准字H20030068 (2) 0.2g 国药准字H20030069

【药品上市许可持有人】

名称：上海爱的发制药有限公司

注册地址：上海市青浦区徐泾318国道16号桥南首前云路278号地块

【生产企业】

企业名称：上海爱的发制药有限公司

生产地址：上海市青浦区徐泾318国道16号桥南首前云路278号地块

邮政编码：201702

电话号码：(021) 59898898 (021) 62375707

传真号码：(021) 59898195 (021) 62375708

网址：http://www.ethypharm.com.cn

