

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal DUO 150 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg ketoprofena u obliku peleta s prilagođenim oslobađanjem.

Ketonal DUO tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem u ovom farmaceutskom obliku se razlikuju od uobičajenih kapsula zbog različitog otpuštanja djelatne tvari. Kapsule sadrže dvije vrste peleta, standardne (bijeले) i obložene (žute). Ketoprofen se brzo oslobađa iz bijelih peleta (60 % sadržaja kapsule), i sporo iz obloženih peleta (40 % sadržaja kapsule); zbog toga djelovanje kapsula nastupa brzo i duže traje.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem sadrži 20 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda

Opis: tvrda kapsula s plavom kapicom i prozirnim tijelom, ispunjena bijelim i žutim peletama. Kapsule sadrže ketoprofen u obliku peleta s prilagođenim oslobađanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketonal DUO je namijenjen za simptomatsko liječenje boli i upale u odraslih kod:

- reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, cervikalnog spondilitisa, osteoartritisa
- gihta i pseudogihta
- izvanzglobnih poremećaja (burzitis, kapsulitis, tendinitis, sinovitis)
- bolova u donjem dijelu leđa (nategnuća, lumboishialgije)
- ortopedskih i drugih kirurških zahvata
- dismenoreje

Ketonal DUO smanjuje bol i upalu te utječe na poboljšanje funkcije i pokretljivosti zglobova, ali ne liječi navedene bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle

Uobičajena doza je jedna Ketonal DUO 150 mg tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem jednom dnevno.

Neželjeni učinci se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme (vidjeti dio 4.4.).

Maksimalna dnevna doza ketoprofena ne smije biti veća od 200 mg.

Prije početka liječenja dozom od 200 mg dnevno potrebno je pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi liječenja, a primjena većih doza se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici su izloženi većem riziku od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako je liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekom neophodno, treba primijeniti najmanju dozu i pratiti bolesnika zbog mogućeg krvarenja iz probavnog sustava.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, vjerojatno zbog hipoalbuminemije (nevezani biološki aktivan ketoprofen), koncentracija ketoprofena se približno udvostručuje, što zahtijeva primjenu najniže dnevne doze ketoprofena koja omogućuje dostatan terapijski učinak. Ketoprofen je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, klirens ketoprofena je smanjen. Ketoprofen je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.) Preporučuje se oprez pri primjeni ketoprofena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3. i 4.4.)

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ketonal DUO tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem primjenjuju se kroz usta.

Ketonal DUO tvrdnu kapsulu s prilagođenim oslobađanjem treba uzeti uz obrok ili nakon obroka, uz najmanje 100 ml vode ili mlijeka. Bolesnik može istovremeno uzeti i antacide, koji će smanjiti mogućnost neželjenih učinaka ketoprofena na probavni sustav.

4.3. Kontraindikacije

Ketoprofen je kontraindiciran u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o reakcijama preosjetljivosti, kao npr. bronhospazam, napadi astme, rinitis, angioedem, urtikarija ili druge reakcije alergijskog tipa na ketoprofen, acetilsalicilatnu kiselinu ili neki drugi NSAID. Kod takvih bolesnika su zabilježene teške, rijetko smrtonosne, anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8.).

Ketoprofen je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ketoprofen je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće.

Ketoprofen je također kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- teško zatajivanje srca
- aktivni peptički ulkus ili anamneza gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije i/ili perforacije
- hemoragijska dijateza
- teška insuficijencija bubrega
- teška insuficijencija jetre.

Kontraindicirana je primjena ketoprofena u djece.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Neželjeni učinci se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene, te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Mora se izbjegavati istodobna primjena ketoprofena i drugih NSAID, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5.).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veći rizik od razvoja nuspojava na NSAID, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega i jetre

Na početku liječenja, potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega u bolesnika s oštećenjem srca, zatajivanjem srca, poremećajem funkcije jetre, cirozom jetre i nefrozom, bolesnika koji primaju terapiju diureticima, bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega, osobito ako je bolesnik starije dobi. U tih bolesnika, primjena ketoprofena može potaknuti smanjenje protoka krvi u bubrežima zbog inhibicije prostaglandina te može dovesti do oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Zabilježeno je također da nesteroidni protuupalni lijekovi uzrokuju različite oblike nefrotoksičnosti što može dovesti do intersticijskog nefritisa, nefrotskog sindroma i zatajenja bubrega.

U bolesnika koji imaju poremećene testove funkcije jetre ili postoje anamnestički podaci o bolesti jetre, potrebno je redovito kontrolirati vrijednosti transaminaza, osobito tijekom dugotrajne terapije. Zabilježeni su rijetki slučajevi žutice i hepatitisa povezani s primjenom ketoprofena.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Kod bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajivanja srca neophodan je oprez i odgovarajuće praćenje, jer je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebice u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara). Nedostatak podataka ne isključuje mogućnost istog rizika kod primjene ketoprofena.

Primjenu ketoprofena treba pažljivo razmotriti u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, dokazanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Također, prije početka dugotrajnog liječenja, potrebno je pažljivo razmotriti primjenu ketoprofena u bolesnika s činiteljima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

Respiratorni poremećaji

U bolesnika s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom postoji veća vjerojatnost za nastanak alergijskih reakcija nakon primjene acetilsalicilatne kiseline i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nego u općoj populaciji. Primjena ketoprofena može izazvati napadaj astme ili bronhospazam, pogotovo u osoba alergičnih na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAID (vidjeti dio 4.3.).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu koja mogu imati i smrtni ishod prijavljena su kod svih NSAID-a u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnju anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Određeni epidemiološki podaci sugeriraju da ketoprofen može biti povezan s visokim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, u odnosu na pojedine druge NSAIL-e, osobito u visokim dozama (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom. Kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) potrebno je razmotriti u ovih bolesnika kao i u bolesnika kojima je potrebno istodobno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti niže i dio 4.5.).

Oprez je potreban u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju bolesti probavnog sustava (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), zbog moguće egzacerbacije bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, a osobito ako su starije dobi, treba upozoriti da liječniku prijave svaki neobičan abdominalni simptom (osobito krvarenje iz probavnog sustava), naročito na početku liječenja.

Oprez je potreban u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko tijekom primjene ketoprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjena lijeka se mora odmah prekinuti.

SLE i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sustavnim lupus eritematosusom (SLE) i miješanom bolesti vezivnog tkiva, može biti povećan rizik od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Utjecaj na plodnost u žena

Primjena ketoprofena, kao i kod drugih NSAIL, može poremetiti fertilitet kod žena, te se ne preporučuje ženama koje žele zatrudnjati. Kod žena s poteškoćama sa začećem, ili žena koje su na pretragama zbog neplodnosti, neophodno je razmotriti obustavu primjene ketoprofena.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, su vrlo rijetko prijavljene uz primjenu NSAIL-a (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik od pojave ovih reakcija je na početku liječenja i to najčešće unutar prvog mjeseca liječenja. Primjena ketoprofena mora se prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova perosjetljivosti.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Ketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se ketoprofen primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršavaju.

Smetnje vida

U slučaju pojave vizualnih poremećaja, kao što je nejasan vid, liječenje treba prekinuti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tvrdoj kapsuli s prilagođenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuju se kombinacije sa sljedećim lijekovima:

Drugi analgetici/nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu) jer to može povećati rizik od štetnih učinaka, osobito gastrointestinalnog krvarenja i ulceracije (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansi (heparin i varfarin) i inhibitori agregacije trombocita (tj. tiklopidin, klopido­grel)

Povećani je rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Ako je istodobna primjena neizbježna, bolesnika treba pažljivo nadzirati.

Litij

Zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja litija postoji rizik od povećanih razina litija u plazmi, ponekad do toksičnih razina. Kada je potrebna istodobna primjena, razine litija u plazmi treba pažljivo pratiti te prilagoditi doziranje litija tijekom i nakon terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Metotreksat u dozama većim od 15 mg/tjedan

Povećan je rizik za nastanak hematološke toksičnosti metotreksata, osobito kada se primjenjuje u visokim dozama (> 15 mg/tjedan), što može biti posljedica istiskivanja metotreksata iz veze s proteinima plazme i smanjenja renalnog klirensa metotreksata.

Kombinacije sa sljedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene:

Diuretici

Postoji rizik od smanjenog učinka diuretika. Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici koji se liječe diureticima imaju povećan rizik razvoja zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubreg izazvan inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike prije uvođenja istodobne terapije treba rehidrirati, te pažljivo pratiti funkciju bubrega kod započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4.).

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

U bolesnika s narušenom funkcije bubrega (npr. dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i akutno zatajenje bubrega.

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedan

Tijekom prvih tjedana istodobnog liječenja potrebno je svaki tjedan kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Ako je bubrežna funkcija promijenjena ili je bolesnik starije životne dobi, kontrolu treba raditi i češće.

Kortikosteroidi

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Pentoksifilin

Istodobna primjena s ketoprofenom može povećati rizik od krvarenja. Potrebne su češće kliničko

praćenje i kontrole vremena krvarenja.

Antihipertenzivi (beta-blokatori, ACE inhibitori, diuretici)

Istodobna primjena s ketoprofenom može smanjiti antihipertenzivni učinak ovih lijekova (nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju vazodilatatorno djelovanje prostaglandina).

Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Povećanje rizika od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Probenecid

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti plazmatski klirens ketoprofena.

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba.

Tromboliici

Povećan rizik od krvarenja.

Srčani glikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu dovesti do egzacerbacije zatajivanja srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razine glikozida u plazmi.

Kinolonski antibiotici

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik za konvulzije povezane s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu imati povećani rizik za razvoj konvulzija.

Mifepriston

Nesteroidni protuupalni lijekovi ne smiju se uzimati 8-12 dana nakon primjene mifepristona, jer mogu smanjiti učinak mifepristona.

Zidovudin

Povećan je rizik hematološke toksičnosti ako se nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika od hemartroze i hematoma u HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koji su istodobno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija, te gastroshize, nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povišen, s manje od 1 %, na približno 1,5 %. Vjeruje se kako se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Kod životinja, poznato je da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pre- i post-implantacijskim gubitkom i embrio-fetalnim letalitetom. Pored toga, kod životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze prijavljena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ketoprofena može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se ketoprofen ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako ketoprofen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjati, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što

kraćim. Nakon izlaganja ketoprofenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje ketoprofenom.

Za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- renalnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore).

Na kraju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu imati sljedeće učinke na majku i novorođenče:

- prolongaciju vremena krvarenja, anti-agregacijski učinak koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama.
- inhibiciju uterinih kontrakcija što rezultira odgođenim početkom ili produljenim trajanjem porod.

U skladu s navedenim, ketoprofen je kontraindiciran za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Podaci o izlučivanju ketoprofena u humano mlijeko nisu dostupni. Primjena ketoprofena u dojilja se ne preporučuje.

Plodnost

Vidjeti dio 4.4.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na potencijalne simptome koji se mogu javiti nakon primjene ketoprofena kao što su somnolencija, omaglica, konvulzije, omamljenost, umor i poremećaji vida, te ih savjetovati da ne smiju upravljati motornim vozilima niti rukovati strojevima ukoliko se neki od ovih simptoma pojave.

4.8. Nuspojave

Klasifikacija nuspojava prema MedDRA organskim sustavima i učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

vrlo rijetko ($< 1/10000$),

nije poznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

U odraslih osoba su zabilježene sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemoragična anemija, anemija kao posljedica krvarenja

Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, zatajenje koštane srži, neutropenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: anafilaktičke reakcije (uključujući šok).

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: promjene raspoloženja.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija

Rijetko: parestezije

Nepoznato: konvulzije, disgeuzija, depresija, konfuzija, halucinacije, vertigo, malaksalost, omamljenost, aseptični meningitis (osobito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima kao što su sustavni lupus eritematosus, mješovita bolest vezivnog tkiva) sa simptomima: ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentacija (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji oka

Rijetko: poremećaji vida, poput zamagljenog vida (vidjeti dio 4.4.)

Nepoznato: optički neuritis.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus

Srčani poremećaji

Nepoznato: zatajivanje srca, edem.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Rijetko: astma, astmatski napad.

Nepoznato: bronhospazam (naročito u bolesnika s preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAIL), rinitis, nespecifične alergijske reakcije, dispneja.

Poremećaji probavnog sustava

Često: dispepsija, mučnina, abdominalna bol, povraćanje

Manje često: konstipacija, dijareja, flatulencija, gastritis

Rijetko: stomatitis, peptički ulkus

Vrlo rijetko: pankreatitis (zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi pankreatitisa povezanog s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova)

Nepoznato: pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, gastralgija, melena, hematemeza.

Gastrointestinalno krvarenje može biti fatalno, posebno u starijih (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis, povećanje vrijednosti jetrenih enzima u krvi, povišenje razine serumskog bilirubina zbog jetrenih poremećaja

Nepoznato: poremećaj funkcije jetre, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež

Nepoznato: fotoosjetljivost, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne erupcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu, *erythema multiforme*), purpura.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis, nefritički sindrom, poremećene vrijednosti testova funkcije bubrega.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: edemi, umor.

Pretrage

Rijetko: povećanje tjelesne težine.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (osobito u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju težih nuspojava, liječenje ketoprofenom mora se odmah prekinuti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi predoziranja s dozama do 2,5 g ketoprofena. U većini slučajeva, opaženi simptomi su bili benigni i ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju. Također, opažene su i glavobolja, rijetko dijareja, dezorijentacija, ekscitacija, koma, omaglica, tinitus, nesvjestica, a ponekad i konvulzije. Mogu se očekivati štetni učinci koji se vide nakon predoziranja derivatima propionske kiseline, kao što su hipotenzija, bronhospazam i gastrointestinalno krvarenje.

U slučaju znatnog trovanja, moguće je akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

Postupanje kod predoziranja

Nema specifičnog antidota za predoziranje ketoprofenom. U slučajevima kod kojih se sumnja na značajno predoziranje, preporučuje se ispiranje želuca i uvođenje simptomatske i suportivne terapije, radi kompenzacije dehidracije, te nadziranje izlučivanja urina i korigiranje acidoze, ukoliko je prisutna.

Unutar jednog sata od predoziranja može se primijeniti aktivni ugljen. Alternativno, u odraslih se može provesti ispiranje želuca unutar jednog sata od uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Potrebno je osigurati izlučivanje dovoljne količine urina.

Funkciju bubrega i jetre potrebno je pažljivo pratiti. Ako dođe do akutnog zatajenja bubrega, hemodijaliza može biti korisna za uklanjanje lijeka iz cirkulacije.

Bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 4 sata nakon uzimanja potencijalno toksične količine lijeka.

Učestale ili produljene konvulzije treba liječiti diazepamom primijenjenim intravenski.

Ostale mjere provode se ovisno o kliničkom stanju bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivati propionske kiseline

ATK oznaka: M01AE03

Mehanizam djelovanja

Ketoprofen je neselektivni nesteroidni antireumatik koji djeluje protuupalno, analgetski i antipiretski. Ketoprofen inhibira sintezu prostaglandina i leukotriena inhibicijom enzima ciklooksigenaze: najmanje dva izoenzima, ciklooksigenazu-1 (COX-1) i ciklooksigenazu-2 (COX-2), koji kataliziraju sintezu prostaglandina u metabolizmu arahidonske kiseline.

Ketoprofen stabilizira lizosomske membrane *in vitro* i *in vivo*. U visokim koncentracijama ketoprofen ima inhibitorni učinak na sintezu leukotriena *in vitro*, i posjeduje antibradikininsku aktivnost.

Mehanizam antipiretskog djelovanja ketoprofena nije poznat. Vjerojatno inhibira sintezu prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (najvjerojatnije u hipotalamusu).

U nekih žena, ketoprofen smanjuje simptome primarne dismenoreje vjerojatno zbog inhibicije sinteze i/ili učinka prostaglandina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ketoprofen se dobro apsorbira iz Ketonal DUO 150 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Ketonal DUO tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem u ovom farmaceutskom obliku se razlikuju od uobičajenih kapsula zbog različitog otpuštanja djelatne tvari. Kapsule sadrže dvije vrste peleta, standardne (bijele) i obložene (žute). Ketoprofen se brzo oslobađa iz bijelih peleta (60 % sadržaja kapsule), i sporo iz obloženih peleta (40 % sadržaja kapsule); zbog toga kapsule posjeduju djelovanje koje nastupa brzo i duže traje.

Bioraspoloživost ketoprofena iz uobičajenih kapsula iznosi 90 %, to se odnosi i na kapsule s prilagođenim oslobađanjem.

Kada se ketoprofen primjenjuje s hranom, njegova ukupna bioraspoloživost (AUC) se ne mijenja; međutim, apsorpcija je usporena. Masna hrana ne mijenja bioraspoloživost (AUC) ili vršne koncentracije u plazmi, međutim, vršne koncentracije u plazmi se kasnije postižu.

Ne očekuje se da bi istovremena primjena s antacidima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želuca mogla promijeniti brzinu ili opseg apsorpcije ketoprofena.

Nakon oralne primjene ketoprofen 150 mg kapsula s prilagođenim oslobađanjem, vršna razina u plazmi C_{max} 9036,64 ng/ml pojavljuje se unutar 1,76 sati.

Distribucija

Ketoprofen je 99 % vezan na bjelančevine plazme, primarno na albumin. Volumen raspodjele u tkivima iznosi 0,1 l/kg. Ketoprofen se distribuira u sinovijalnu tekućinu gdje postiže 30 % koncentracije u plazmi. Nema nakupljanja lijeka nakon kontinuiranog dnevnog doziranja.

Biotransformacija i eliminacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira u jetri; konjugira se s glukuronskom kiselinom stvarajući nestabilan metabolit ketoprofen glukuronid koji služi kao potencijalni spremnik za ishodišnu djelatnu tvar. To može biti važno u osoba s renalnom insuficijencijom kod kojih se konjugat može akumulirati u serumu i dekonjugirati se u ishodišnu djelatnu tvar. Poznato je kako se konjugati pojavljuju samo u malim količinama u plazmi zdravih odraslih osoba, dok se kod starijih ispitanika javljaju u većim količinama (vjerojatno zbog smanjenog renalnog klirensa). Približno 60 do 75 % ketoprofena se izlučuje urinom, primarno kao glukuronidni metabolit.

Manje od 10 % primijenjene doze se izlučuje nepromijenjeno fecesom.

Djelatni metaboliti ketoprofena nisu poznati. Hidroksil-metabolit nije djelatna.

Plazmatski klirens ketoprofena iznosi približno 0,08 l/kg/sat.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema nekliničkih podataka relevantnih za propisivača koje bi trebalo dodati već navedenim podacima u prethodnim poglavljima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Jezgra peleta:

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
povidon
karmelozanatrij, umrežena
polisorbat 80.

Ovojnica jezgre peleta:

amonio-metakrilat kopolimer, vrste A
amonio-metakrilat kopolimer, vrste B
trietilcitrat
polisorbat 80
talk
željezov oksid, žuti (E172)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

Kapsula

želatina
titanijev dioksid (E171)
indigo plava boja (E132).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 ili 30 kapsula u blister (Al/PVC/TE/PVDC) pakiranju

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-245211122

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.08.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.02.2023.