

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Svaka vrećica sadrži 25 mg ketoprofena, što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Svaka dvodijelna vrećica sadrži 50 mg ketoprofena, što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu u vrećici.

Bijele do žućkaste granule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Odrasli

Ketonal Rapid granule indicirane su u odraslih za simptomatsko liječenje boli i upala kod stanja kao što su:

- posttraumatska upala
- bolna i upalna stanja u stomatologiji, otorinolaringologiji, urologiji i pulmologiji
- bolni artritis
- reumatoidni artritis
- ankilozni spondilitis
- izvanzglobni reumatizam

##### Pedijatrijska populacija

Ketonal Rapid granule indicirane su u adolescenata u dobi od 16 godina i starijih za simptomatsko i kratkotrajno liječenje boli i upale, sa ili bez vrućice, kao primjerice kod stanja koja zahvaćaju osteoartikularni sustav, postoperativne boli i otitis.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.)

*Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina*

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Dvije vrećice odgovaraju dozi od 50 mg ketoprofena, do tri puta na dan (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata, tri puta na dan)

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Jedna vrećica odgovara dozi od 50 mg ketoprofena, do tri puta na dan (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata, tri puta na dan)

Maksimalna dnevna doza ketoprofena je 200 mg. Prije početka liječenja neophodno je pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi liječenja ketoprofenom u dozi od 200 mg na dan; veće doze se ne preporučuju (vidjeti dio 4.4).

#### *Stariji bolesnici*

Liječnik treba pažljivo odrediti dozu i može odrediti manju dozu od gore navedenih, ako je potrebno. (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 16 godina.

#### *Oštećenje jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjiti početnu dozu i držati bolesnika na najmanjoj učinkovitoj dozi (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena ketoprofena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

#### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se smanjiti početnu dozu i održavati terapiju s najmanjom učinkovitom dozom. Individualnu prilagodbu doze trebalo bi razmotriti tek nakon uspostavljanja dobre podnošljivosti početne doze. Potrebno je pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena ketoprofena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Otvaranjem vrećice dobiva se doza od 25 mg ketoprofena (što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata).

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Otvaranjem vrećice na mjestu označenom s „pola doze“ dobiva se doza od 25 mg ketoprofena (što odgovara 40 mg ketoprofenlizinata).

Otvaranjem vrećice na mjestu označenom s „puna doza,“ dobiva se doza od 50 mg ketoprofena (što odgovara 80 mg ketoprofenlizinata).

Za pripremu oralne otopine, molim pogledajte dio 6.6.

Otopina se mora uzeti uz hranu.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, na acetilsalicilatnu kiselinu ili bilo koji drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1  
To uključuje reakcije preosjetljivosti u povijesti bolesti kao što su bronhospazam, napadi astme, rinitis, urtikarija ili druge reakcije alergijskog tipa na ketoprofen, acetilsalicilatnu kiselinu ili neki drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL).  
Kod takvih bolesnika su zabilježene teške, rijetko smrtonosne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8).
- bronhalna astma u anamnezi

- aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu bilo kada u anamnezi
- Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis
- teško zatajenje srca
- teška insuficijencija jetre
- teška insuficijencija bubrega
- hemoragijska dijateza
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Upozorenja

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma. (vidjeti dio 4.2. te dijelove o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima u nastavku).

Mora se izbjegavati istodobna primjena ketoprofena i drugih NSAID, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

*Gastrointestinalna (GI) krvarenja, ulceracije i perforacije:* gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu koje mogu imati i smrtni ishod prijavljeni su kod svih NSAID-a u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u prijašnjoj anamnezi.

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

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno primaju lijekove 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 kao što je acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili nikorandil (vidjeti dio 4.5.).

U bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito kompliciranog krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od GI 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. miszrostol ili inhibitori protonske pumpe) potrebno je razmotriti u ovih bolesnika kao i u bolesnika koji primaju niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dio u nastavku i dio 4.5.).

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

**Starije osobe:** kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava prilikom uzimanja NSAID-a, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koje mogu imati smrtni ishod.

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

Ozbiljne kožne reakcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, su vrlo rijetko prijavljene uz primjenu NSAID-a (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik od pojave ovih reakcija je na samom početku liječenja i u većini slučajeva reakcije se javljaju unutar prvog mjeseca liječenja. Primjenu ketoprofena potrebno je

prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

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.

Zabilježen je povećan rizik za arterijske trombotske događaje u bolesnika u kojih se nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (navedeno isključuje acetilsalicilatnu kiselinu) liječi perioperativna bol pri kirurškom zahvatu ugradnje premonice koronarnih arterija (CABG).

#### Pedijatrijska populacija

U nekih pedijatrijskih bolesnika liječenih ketoprofenlizinatom zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, povremeno teška i ulceracije (vidjeti dio 4.8). Stoga se ovaj lijek treba primjenjivati pod liječničkim nadzorom i liječnik treba procijeniti režim doziranja od slučaja do slučaja.

Ovaj lijek nije namijenjen za djecu i adolescente mlađe od 16 godina.

#### Mjere opreza

Na početku liječenja, potrebno je pažljivo praćenje renalne funkcije kod bolesnika sa zatajenjem srca, cirozom i nefrozom, u bolesnika koji primaju terapiju diureticima u bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrega, osobito ako je bolesnik starije dobi. U tih bolesnika, primjena ketoprofena može dovesti do smanjenja bubrežnog protoka krvi, uzrokovanog inhibicijom prostaglandina, što može dovesti do renalne dekompenzacije.

Kod bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca neophodan je oprez, jer je uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

#### 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 varičelama. 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 pogoršaju.

U bolesnika s poremećajem testova funkcije jetre ili s bolesti jetre u anamnezi, potrebno je periodično evaluirati razine transaminaza, osobito za vrijeme dugotrajnog liječenja. Ukoliko se uoči značajno povećanje navedenih parametra, liječenje ketoprofenom treba prekinuti.

Opisani su rijetki slučajevi pojave žutice i hepatitisa uz ketoprofen.

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može poremetiti plodnost u žena (vidjeti dio 4.6.).

U bolesnika s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom postoji veća vjerojatnost za nastanak alergijskih reakcija na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili nesteroidne protuupalne lijekove u odnosu na opću populaciju. Primjena ketoprofena može izazvati napadaj astme ili bronhospazam, pogotovo u osoba alergičnih na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL (vidjeti dio 4.3.).

Može doći do pojave hiperkalijemije, osobito u bolesnika s dijabetesom, zatajenjem bubrega, i/ili u bolesnika koji se istodobno liječe s lijekovima koji dovode do pojave hiperkalijemije (vidjeti dio 4.5.). U ovim slučajevima potrebno je pratiti razinu kalija.

Primjenu ketoprofena treba pažljivo razmotriti u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem 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 čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

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

Ketonal Rapid granule sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ne preporučuju se kombinacije sa sljedećim lijekovima:

*Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata*

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

*Antikoagulansi (heparin i vitamin K antikoagulansi [kao što je varfarin] i inhibitori agregacije trombocita [kao što su tiklopidin i klopidogrel, inhibitori trombina [kao što je dabigatran], izravni inhibitori faktora Xa [kao što su apiksaban, rivaroksaban, edoksaban])*

Povećan je rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je pomno kliničko praćenje.

*Litij*

Istodobna primjena litija i ketoprofena može uzrokovati smanjeno izlučivanje litija putem bubrega te posljedično povećanje razine litija u serumu do toksičnih razina. Gdje je neophodno, potrebno je pratiti koncentracije litija u serumu i prilagoditi njegovu dozu tijekom i nakon primjene terapije s NSAIL.

*Metotreksat u dozama većim od 15 mg/tjedan ili više*

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

*Hidantoini (npr. fenitoin) i sulfonamidi*

Toksični učinci tih lijekova mogu se povećati.

Kombinacije sa sljedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene:

*Medicinski proizvodi i terapijske skupine koje mogu dovesti do pojave hiperkalijemije (tj. kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II, NSAID, heparini (niska molekularna težina ili nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim).*

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kada se gore spomenuti lijekovi primjenjuju istodobno.

Kombinacije sa sljedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene:

*ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II*

U bolesnika s oštećenjem 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.

*Kortikosteroidi*

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

### *Diuretici*

Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici koji se liječe diureticima imaju povećan rizik od razvoja zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubrege izazvanog inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike treba rehidrirati prije istodobne primjene ova dva lijeka te pratiti funkciju bubrega kada se liječenje započne (vidjeti dio 4.4.).

### *Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedan*

Tijekom prvih tjedana istodobne terapije ketoprofenom i metotreksatom potrebno je jednom tjedno kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Ako bolesnik ima promijenjenu bubrežnu funkciju ili je bolesnik stariji, kontrolu kompletne krvne slike je potrebno raditi češće.

### *Pentoksifilin*

Istodobna primjena s ketoprofenom može povećati rizik od krvarenja. Potrebne su češće liječničke kontrole, kao i kontrole vremena krvarenja.

### *Tenofovir*

Istodobna primjena tenofovirdisoproksil fumarata i NSAIL-a može povećati rizik od zatajenja bubrega.

### *Nikorandil*

Istodobna primjena nikorandila i NSAIL-a može povećati rizik od ozbiljnih komplikacija kao što su gastrointestinalne ulceracije, perforacije i hemoragija (vidjeti dio 4.4.).

### *Srčani glikozidi*

NSAIL mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i povećati koncentraciju glikozida u plazmi. Ipak, farmakokinetička interakcija ketoprofena i digoksina nije dokazana.

### *Zidovudin*

Povećan je rizik toksičnosti vezano za eritrocite, uslijed učinka na retikulocite, s pojavom teške anemije tjedan dana nakon početka liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Preporučuje se redovito pratiti broj eritrocita i retikulocita 1 do 2 tjedna nakon početka liječenja sa ketoprofenlizinatom.

### *Sulfonilureje*

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureja putem njihovog istiskivanja s mjesta vezanja za proteine plazme.

### *Kombinacije sa sljedećim lijekovima treba uzeti u obzir:*

#### *Antihipertenzivi (beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertaze, diuretici)*

Može biti smanjen antihipertenzivni učinak (jer NSAIL inhibiraju vazodilatatorno djelovanje prostaglandina).

#### *Ciklosporin, takrolimus*

Rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba.

### *Probenecid*

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti klirens ketoprofena iz plazme.

### *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)*

Povećan rizik od krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

### *Trombolitici*

Povećan je rizik od krvarenja.

#### 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, pokazalo se 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 oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljena su suženja arterioznog duktusa, nakon primjene ketoprofena u drugom tromjesečju trudnoće, od kojih je većina nestala nakon prestanka primjene. Radi navedenoga, tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće, ketoprofen se ne smije primjenjivati, osim u slučaju krajnje potrebe. Ako se ketoprofen primjenjuje kod žene koja nastoji zatrudnjeti, ili za vrijeme prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što je moguće manja, a trajanje terapije što je moguće kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja ketoprofenu tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena ketoprofena mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje arterioznog duktusa.

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

- fetus:
  - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterioznog duktusa i pulmonalna hipertenzija)
  - renalnoj disfunkciji (vidjeti gore).
- majku i novorođenče, na kraju trudnoće:
  - prolongaciji vremena krvarenja te anti-agregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama.
  - inhibiciji uterinih kontrakcija što rezultira odgođenim ili produženim porodom.

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

Primjena NSAIL može smanjiti plodnost kod žena, te se ne preporučuje ženama koje žele zatrudnjeti. Kod žena s poteškoćama sa začećem, ili žena koje su na pretragama zbog neplodnosti, neophodno je razmotriti obustavu primjene NSAIL.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ketonal Rapid granule ne utječu ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike treba upozoriti na potencijalne nuspojave koje se mogu javiti nakon primjene ketoprofena kao što su somnolencija, omaglica, konvulzije ili poremećaj vida te ih savjetovati da ne smiju upravljati motornim vozilima niti rukovati strojevima ukoliko se neki od ovih simptoma pojave.

#### 4.8. Nuspojave

Najčešće zapažene nuspojave su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti: peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad može biti fatalno, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.).

Mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti bili su prijavljeni nakon primjene (vidjeti dio 4.4.). Manje često je zabilježena pojava gastritisa.

Povraćanje, proljev i reakcije preosjetljivosti zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima u dojenčadi i djece.

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U odraslih osoba su zabilježene sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

Klasifikacija organskih sustava prema MEDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			hemoragična anemija		agranulocitoza, trombocitopenija, zatajenje koštane srži, hemolitička anemija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktičke reakcije (uključujući šok), edem usta
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiponatrijemija, hiperkalijemija (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji					konfuzija, promjene raspoloženja, ekscitabilnost, insomnija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica, somnolencija, vrtoglavica	parestezije	diskinezija, sinkopa	aseptički meningitis, konvulzije, disgeuzija
Poremećaji oka			zamagljen vid (vidjeti dio 4.4.)		perorbitalni edem
Poremećaji uha i labirinta			tinitus		
Srčani poremećaji					srčano zatajenje, palpitacije, fibrilacija atrijska
Krvožilni				hipotenzija	hipertenzija,



poremećaji					vazodilatacija, tahikardija, vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			astma	edem laringsa	bronhospazam (naročito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID), rinitis, dispneja, laringospazam
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija, mučnina, abdominalna bol, povraćanje	konstipacija, dijareja, flatulencija, gastritis	stomatitis, peptički ulkus		pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, pankreatitis, pireksija
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, povećanje vrijednosti jetrenih enzima u krvi, povišenje razine serumskog bilirubina zbog jetrenih poremećaja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež kože			fotoosjetljivost, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne erupcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu, eritem, egzantem, makulopapilarni osip, dermatitis

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hematurija	akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis, nefritički sindrom, poremećene vrijednosti testova funkcije bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edemi, umor		astenija, edem lica	
Pretrage			povećanje tjelesne težine		

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) (vidjeti dio 4.4.).

#### 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.

### Postupanje kod predoziranja

Nema specifičnog antidota za predoziranje ketoprofenom.

U slučajevima kod kojih se sumnja na masivno predoziranje, bolesnike treba odmah poslati u bolnicu. Sadržaj želuca mora se hitno evakuirati.

Potrebno je uvođenje simptomatske i suportivne terapije, radi kompenzacije dehidracije, te nadziranje izlučivanja urina i korigiranje acidoze, ukoliko je prisutna.

Funkciju bubrega i jetre potrebno je pažljivo pratiti. Ako je prisutno zatajenje bubrega, hemodijaliza može biti korisna za uklanjanje lijeka iz cirkulacije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

ATK oznaka: M01AE03

### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina putem inhibicije enzima ciklooksigenaze.

Dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperokside PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub> koji su prekursori prostaglandina PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> i PGD<sub>2</sub>, te ujedno prostaciklina PGI<sub>2</sub> i tromboksana (TxA<sub>2</sub> i TxB<sub>2</sub>). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina može utjecati na druge upalne medijatore, kao što su kinini, uzrokujući dodatan neizravni učinak povrh izravnog učinka.

### Farmakodinamički učinci

Ketoprofen u obliku soli lizinata, 2-(3-benzofenil) propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem, pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Sol ketoprofenlizinata topljivija je od ketoprofenske kiseline.

Ketoprofen u obliku soli lizinata ima značajan analgetski učinak koji je povezan s njegovim protuupalnim i centralnim djelovanjem istodobno. Ketoprofenlizinat u obliku soli pokazuje antipiretsko djelovanje bez utjecaja na uobičajene termoregulacijske procese.

Bolne upalne manifestacije se eliminiraju ili budu ublažene, čime se povećava pokretljivost zglobova.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Ketoprofen u obliku soli lizinata ima bolju topljivost u usporedbi s ketoprofenskom kiselinom.

### Apsorpcija

Doza u obliku granula za oralnu otopinu omogućava unos djelatne tvari već vodenoj otopini. To dovodi do brzog povećanja koncentracija u plazmi i brzog postizanja maksimalne koncentracije u plazmi. To je klinički izraženo bržim početkom djelovanja i povećanim intenzitetom analgetskog i protuupalnog djelovanja.

### Distribucija

Ponovljena primjena ne mijenja kinetiku lijeka niti uzrokuje nakupljanje lijeka u organizmu.

Ketoprofen je 95-99 % vezan na proteine plazme.

Značajne razine ketoprofena nakon sistemske primjene zabilježene su u tkivu tonzila i u sinovijalnoj tekućini.

### Biotransformacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira: 60-80% djelatne tvari nakon sistemske primjene nalaze se u obliku metabolita u urinu.

### Eliminacija

Izlučivanje je brzo i odvija se poglavito putem bubrega: 50% djelatne tvari koja je primijenjena sistemski izlučuje se urinom unutar 6 sati.

### Pedijatrijska populacija

Kinetički profil kod djece ne razlikuje od onog u odraslih.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon oralne primjene, LD<sub>50</sub> vrijednosti ketoprofenlizinata su u štakora bile 102 mg/kg te miševa 444 mg/kg što odgovara 30 do 120 puta više od aktivne doze koja ima protuupalni i analgetski učinak u životinja.

Nakon intraperitonealne primjene, LD<sub>50</sub> vrijednosti ketoprofenlizinata su u štakora bile 104 mg/kg , odnosno 610 mg/kg u miševa.

Dugotrajna oralna primjena u štakora, psa i majmuna ketoprofenlizinatom, u dozama koje su jednake

ili više od preporučenih terapijskih doza, nisu uzrokovale nikakve toksične učinke. Pri visokim dozama zabilježene su gastrointestinalne promjene i promjene na bubrezima, koje se mogu pripisati poznatim nuspojavama uzrokovanim nesteroidnim protupalnim lijekovima.

U produljenim ispitivanjima toksičnosti na kunićima pri oralnoj i rektalnoj primjeni dokazano je da se ketoprofen bolje podnosi kada se primjenjuje rektalno. U ispitivanjima podnošljivosti kod kunića s intramuskularnom primjenom, sol ketoprofenlizinata pokazala se podnošljivom.

Ketoprofenlizinat *u in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti nije pokazao mutageni učinak.

Ispitivanja kancerogenosti na štakorima i miševima nisu ukazala na kancerogeni potencijal ketoprofena.

Što se tiče embrio-feto toksičnosti i teratogenosti nesteroidnih protupalnih lijekova u životinja vidjeti dio 4.6.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)  
povidon  
okus mente (sadrži maltodekstrin i arapsku gumu)  
natrijev klorid  
saharin natrij  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Pripremljenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne mjere čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici  
Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici su dostupne u papir/Al/PE vrećici, u kutiji.  
Veličine pakiranja: 12, 15, 18 i 30 vrećica.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici  
Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici su dostupne u papir/Al/PE vrećici, u kutiji.  
Veličine pakiranja: 30 dvodijelnih vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ispraznite sadržaj vrećice u pola čaše vode (50 ml) i dobro promiješajte oko 30 sekundi, dok se sve granule ne otope.

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici

Ispraznite sadržaj vrećice u punu čašu vode (100 ml) i dobro promiješajte oko 30 sekundi, dok se sve granule ne otope.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Republika Hrvatska.

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

Ketonal Rapid 25 mg granule za oralnu otopinu u vrećici: HR-H-503154212

Ketonal Rapid 50 mg granule za oralnu otopinu u vrećici: HR-H-678289012

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. siječnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18. srpnja 2023.