

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 100 mg ketoprofena.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 130,47 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Dvoslojna bikonveksna tableta ovalnog oblika (15,1 x 7,6 mm) s urezom s obje strane.

Jedna je strana bijela (sloj koji sadrži 50 mg ketoprofena za trenutno oslobađanje), a druga je svjetložuta (sloj koji sadrži 50 mg ketoprofena za produljeno oslobađanje). Na tableti mogu biti prisutne točkice.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketonal je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih za:

- dugotrajno simptomatsko liječenje:
 - kroničnog upalnog reumatizma, osobito reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa (ili povezanih sindroma, kao što su Fiessinger-Leroy-Reiterov sindrom i psorijatični artritis)
 - određenih bolnih i onesposobljavajućih artritičnih stanja.
- kratkotrajno simptomatsko liječenje akutnog pogoršanja
 - ekstraartikularnog reumatizma kao što je skapulohumeralni periartritis, tendonitis, burzitis
 - mikrokristaličnog artritisa
 - osteoartritisa
 - bolova u donjem dijelu leđa
 - radikulalgije
 - akutnih benignih posttraumatskih poremećaja lokomotornog sustava.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Potrebno je uzimati najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Odrasli i adolescenti u dobi od 15 godina i stariji

- dugotrajno simptomatsko liječenje: 1 do 2 tablete od 100 mg na dan, tj. 100 do 200 mg ketoprofena na dan.
- kratkotrajno simptomatsko liječenje akutnih pogoršanja: 2 tablete od 100 mg na dan, tj. 200 mg ketoprofena na dan.

Dnevnu je dozu potrebno podijeliti u 1 do 2 doze na dan.

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ketoprofena u djece i adolescenata mlađih od 15 godina nisu još ustanovljene.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i stariji bolesnici

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i starijih bolesnika preporučuje se smanjiti početnu dozu te održavati terapiju najnižom učinkovitom dozom.

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjiti početnu dozu i održavati te bolesnike na najnižoj učinkovitoj dozi.

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

Način primjene

Primjena kroz usta.

Tableta s produljenim oslobađanjem može se razdijeliti u jednake doze. Međutim, tablete se ne smiju dodatno lomiti, žvakati ili drobiti.

Tablete je potrebno progutati uz čašu vode i, ako je moguće, uz obrok.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- reakcije preosjetljivosti u anamnezi, kao što su bronhospazam, napadaji astme, rinitis, urtikarija ili druge alergijske reakcije na ketoprofen, acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). U takvih su bolesnika bile zabilježene teške, rijetko smrtonosne, anafilaktičke reakcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- aktivni peptički ulkus, ili bilo kakvo gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija u anamnezi
- gastrointestinalno krvarenje, cerebrovaskularno krvarenje ili drugo aktivno krvarenje
- teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teško zatajenje srca
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba izbjegavati istodobnu primjenu ketoprofena i drugih NSAIL-ova, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5).

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

Starije osobe

U starijih osoba postoji veći rizik od razvoja nuspojava NSAIL-ova, posebno krvarenja i perforacije u probavnom sustavu, koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2 i dalje u nastavku).

Gastrointestinalne reakcije

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije koje mogu imati i smrtni ishod zabilježene su kod svih NSAIL-ova i mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje ozbiljne gastrointestinalne događaje u anamnezi.

Neki epidemiološki podaci ukazuju da ketoprofen može biti povezan s višim rizikom od ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti u odnosu na neke druge NSAIL-ove, posebice u visokim dozama (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.3).

U bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako je bio kompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3) i u starijih osoba, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći uz povećanje doze NSAIL-ova. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom. Kombinirano liječenje sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostol 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 gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti u nastavku i dio 4.5).

Bolesnike s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, a osobito starije osobe, potrebno je upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su kortikosteroidi, oralni antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antitrombotici poput acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili nikorandila (vidjeti dio 4.5).

Ako tijekom primjene ketoprofena dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, liječenje se mora prekinuti.

NSAIL-ove treba oprezno davati bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju gastrointestinalnu bolest (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) zbog mogućeg pogoršanja ovih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u povijesti bolesti potrebno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje, s obzirom da je zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema tijekom liječenja NSAIL-ovima.

Podaci iz kliničkih ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAIL-ova (posebice u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka

arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se takav rizik mogao isključiti kod primjene ketoprofena.

Kao što vrijedi za sve NSAIL-ove, u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, potvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću, liječenje ketoprofenom treba započeti tek nakon pažljive procjene. Oprez je potreban i kod uvođenja dugotrajnog liječenja ketoprofenom u bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje).

U bolesnika liječenih NSAIL-ovima, isključujući acetilsalicilatnu kiselinu, zbog perioperativne boli kod zahvata aortokoronarnog premoštenja (CABG) zabilježen je povećani rizik od arterijskih trombotičkih događaja.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo rijetko su zabilježene uz primjenu NSAIL-ova (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od pojave ovih reakcija na početku liječenja, pri čemu se u većini slučajeva početak ovih reakcija javlja unutar prvog mjeseca liječenja. Primjena ketoprofena mora se prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

Prikrivanje simptoma podležećih 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 ustraju ili se pogoršaju.

Respiratorni poremećaji

Bolesnici s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nazalnom polipozom izloženi su većem riziku od pojave alergijskih reakcija kod primjene acetilsalicilatne kiseline i/ili NSAIL-ova nego ostatak populacije. Primjena ovih lijekova može izazvati napade astme ili bronhospazam, osobito u osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili na NSAIL (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

NSAIL inhibiranjem vazodilacijskog učinka bubrežnih prostaglandina mogu uzrokovati funkcionalno zatajenje bubrega smanjenjem glomerularne filtracije. Ta je nuspojava ovisna o dozi.

Na početku liječenja ili nakon povećanja doze potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju u bolesnika sa sljedećim čimbenicima rizika:

- starije osobe
- istodobna primjena lijekova: ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora, diuretika (vidjeti dio 4.5)
- hipovolemija bilo kojeg uzroka
- zatajenje srca
- kronično oštećenje funkcije bubrega
- nefrotski sindrom
- lupusna nefropatija
- ciroza jetre.

Zadržavanje vode i natrija

Moguća je pojava zadržavanja vode i natrija, uz mogućnost nastanka edema, hipertenzije ili pogoršanja hipertenzije i zatajenja srca. U slučaju hipertenzije ili zatajenja srca nužno je kliničko praćenje od početka liječenja. Moguće je i smanjenje učinka antihipertenziva (vidjeti dio 4.5).

Jetrena funkcija

U bolesnika s poremećenim testovima jetrene funkcije ili bolešću jetre u anamnezi potrebno je povremeno provjeravati razine transaminaza, osobito tijekom dugotrajnog liječenja. Ako se primijeti značajno povećanje tih parametara, liječenje se mora prekinuti.

Uz primjenu ketoprofena su zabilježeni rijetki slučajevi žutice i hepatitisa.

Hiperkalijemija

Može se javiti hiperkalijemija, osobito u bolesnika koji imaju podležecu šećernu bolest, zatajenje bubrega i/ili se istodobno liječe lijekovima koji potiču hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.5). U takvim je slučajevima potrebno pratiti razine kalija.

Ostali učinci

Primjena NSAIL može utjecati na plodnost u žena (vidjeti dio 4.6).

U slučaju pojave smetnji vida, kao što je zamagljeni vid, potrebno je prekinuti liječenje.

Ketonal sadrži laktozu

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

Ketonal sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Ne preporučuju se kombinacije sa sljedećim lijekovima

Drugi NSAIL-ovi (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i visoke doze salicilata
Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije i krvarenja.

Što se tiče acetilsalicilatne kiseline, to se odnosi na pojedinačne doze od 500 mg ili više.

Antikoagulansi (heparini [nefracionirani, niske molekularne težine], antagonisti vitamina K [npr. varfarin], inhibitori agregacije trombocita [npr. tiklopidin, klopidogrel], inhibitori trombina [npr. dabigatran], izravni inhibitori faktora Xa [npr. apiksaban, rivaroksaban, edoksaban])

Povećani rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati.

Litij

Zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja litija postoji rizik od povećanja razine litija u plazmi, ponekad do toksičnih razina. Kada je nužna istodobna primjena, razine litija u plazmi treba pažljivo pratiti, te prilagoditi doziranje litija tijekom i nakon liječenja NSAIL.

Metotreksat u dozama od 15 mg/tjedan ili većim

Povećan je rizik od hematološke toksičnosti metotreksata, osobito ako se primjenjuje u visokim dozama (≥ 15 mg/tjedan), vjerojatno zbog istiskivanja metotreksata vezanog na proteine plazme i zbog njegovog smanjenog bubrežnog klirensa.

Pemetreksed (bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega [klirens kreatinina 45 ml/min do 80 ml/min])

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjeni bubrežni klirens NSAIL-a).

Kombinacije lijekova koje zahtijevaju oprez

Lijekovi i terapijske skupine koje mogu potaknuti hiperkalijemiju (tj. kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), heparini (niske molekularne težine ili nefrakcionirani), imunosupresivi kao što su ciklosporin, takrolimus i trimetoprim)

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se gore navedeni lijekovi primjenjuju istodobno.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici, stariji bolesnici) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega. Ti su učinci općenito reverzibilni. Uz to, moguće je smanjenje antihipertenzivnog učinka. Bolesnike je potrebno hidrirati i pratiti njihovu bubrežnu funkciju na početku liječenja te redovito tijekom liječenja.

Diuretici

Bolesnici, a posebice dehidrirani bolesnici koji uzimaju diuretike imaju povećan rizik od razvoja zatajenja bubrega zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege uzrokovanog inhibicijom prostaglandina. Uz to je moguće smanjenje antihipertenzivnog učinka. Takve bolesnike treba rehidrirati prije uvođenja istodobnog liječenja, te pažljivo pratiti funkciju bubrega kod započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedan

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (smanjeni bubrežni klirens metotreksata).

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.

Pemetreksed (bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom)

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjeni bubrežni klirens zbog NSAIL-a).

Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Pentoksifilin

Povećan je rizik od krvarenja. Potrebno je češće kliničko praćenje i kontrola vremena krvarenja.

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja.

Tenofovir

Istodobna primjena tenofovirdizoproksilfumarata i NSAIL-ova može povećati rizik od zatajenja bubrega. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Srčani glikozidi

Farmakokinetička interakcija između ketoprofena i digoksina nije dokazana. Međutim, preporučuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega zbog toga što NSAIL mogu smanjiti funkciju bubrega i smanjiti bubrežni klirens srčanih glikozida.

Kombinacije s lijekovima koje treba uzeti u obzir

Acetilsalicilatna kiselina u dozi za sprječavanje zgrušavanja krvi (50 mg do 375 mg na dan u jednoj ili više doza)

Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja.

Antihipertenzivi (beta-blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, diuretici)

Rizik od smanjenog antihipertenzivnog učinka (NSAIL inhibiraju vazodilatacijske prostaglandine).

Probenecid

Istodobna primjena probenecida može značajno smanjiti plazmatski klirens ketoprofena.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi (osim hidrokortizona u nadomjesnoj terapiji)

Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Trombolitici

Povećani rizik od krvarenja.

Deferasiroks

Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije i krvarenja.

Nikorandil

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija te gastroschize, 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 liječenja. Kod životinja, pokazano je da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanim pred- 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 Ketonala može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja bubrežne funkcije 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 zatrudnjeti, 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 Ketonalom.

Za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
 - bubrežnoj disfunkciji (vidi gore)
- majku i novorođenče, na kraju trudnoće:
 - mogućem produljenju vremena krvarenja i antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji kontrakcija maternice, što rezultira odgođenim početkom ili produljenim trajanjem poroda

U skladu s navedenim ketoprofen je kontraindiciran za vrijeme trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Nema dostupnih podataka o izlučivanju ketoprofena u majčino mlijeko. Ketoprofen se ne preporučuje u dojlja.

Plodnost

Primjena NSAIL-a može utjecati na plodnost u žena i ne preporučuje se u žena koje nastoje začeti. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje idu na pretrage povezane s neplodnošću potrebno je razmotriti isključivanje NSAIL-a iz liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ketonal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, bolesnike treba upozoriti na potencijalne nuspojave kao što su somnolencija, omaglica, vrtoglavica, konvulzije ili poremećaji vida te ih savjetovati da ne smiju upravljati vozilima ili strojevima ako se pojave ti simptomi.

4.8. Nuspojave

Podaci iz kliničkih ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih NSAIL-ova (posebice u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka arterijskih trombotičkih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4). Najčešće zabilježene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Moguć je nastanak peptičkih ulkusa, perforacija ili gastrointestinalnih krvarenja, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih bolesnika (vidjeti i dio 4.4).

Mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, konstipacija, dispepsija, ulcerozni stomatitis, bol u abdomenu, melena, hematemeza i pogoršanje rektokolitisa ili Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4) zabilježeni su nakon primjene NSAIL-a. Uz manju učestalost opažen je i gastritis.

Edem, hipertenzija i zatajenje srca prijavljeni su vezano uz primjenu NSAIL-a. U vrlo rijetkim slučajevima opažene su bulozne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom).

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti na temelju sljedeće klasifikacije:

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

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom primjene ketoprofena u odraslih:

Organski sustav	Često	Manje Često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Hemoragična anemija	Agranulocitoza, trombocitopenija, zatajenje funkcije koštane srži, hemolitička anemija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija (uključujući šok), angioedem

Organski sustav	Često	Manje Često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Psihijatrijski poremećaji				Konfuzija, promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica, somnolencija	Parestezija	Aseptični meningitis, konvulzije, disgeuzija, vrtoglavica
Poremećaji oka			Zamagljeni vid (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	
Srčani poremećaji		Edem		Zatajenje srca
Krvožilni poremećaji				Hipertenzija, vazodilatacija, vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Napadaj astme	Bronhospazam (osobito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID-ove), rinitis
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, mučnina, bol u abdomenu, bol u želucu, povraćanje	Konstipacija, proljev, nadutost, gastritis	Stomatitis, peptički ulkus, kolitis	Pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			Hepatitis, povišene transaminaze, povišeni serumski bilirubin zbog poremećaja jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, erupcija, pruritus		Reakcije fotosjetljivosti, alopecija, urtikarija, bulozna dermatiza uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, akutna tubularna nekroza, papilarna nekroza, poremećene vrijednosti testova bubrežne funkcije zadržavanje vode i natrija

Organski sustav	Često	Manje Često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Povećana težina	

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja s dozama do 2,5 g ketoprofena.

U odraslih su glavni simptomi predoziranja glavobolja, omaglica, omamljenost, letargija, mučnina, povraćanje, proljev te bol u abdomenu i epigastriju.

U slučajevima teške intoksikacije opaženi su hipotenzija, respiratorna depresija i gastrointestinalno krvarenje.

Zbrinjavanje

Nema specifičnog antidota za predoziranje ketoprofenom.

U slučajevima kod kojih se sumnja na teško predoziranje, bolesnika je potrebno odmah odvesti u bolnicu. Mogu se primijeniti ispiranje želuca ili aktivni ugljen da bi se ograničila apsorpcija ketoprofena. Simptomatsko i suportivno liječenje potrebno je uvesti radi kompenzacije dehidracije, praćenja izlučivanja urina i korigiranja acidoze, ako je prisutna. Ako dođe do zatajenja bubrega, hemodijaliza bi mogla biti korisna za uklanjanje cirkulirajuće djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuupalni i antireumatski lijekovi, nesteroidi, derivati propionske kiseline

ATK oznaka: M01AE03

Ketoprofen je nesteroidni protuupalni derivat aril-karboksilne kiseline koji pripada skupini NSAIL-a s propionskom kiselinom sa sljedećim svojstvima:

- svojstvo periferne i centralne analgezije
- antipiretsko svojstvo
- protuupalno svojstvo
- kratkotrajna inhibicija funkcije trombocita.

Sva su ta svojstva povezana s inhibicijom sinteze prostaglandina.

U nekoliko se eksperimentalnih modela pokazalo da ketoprofen, poput drugih NSAIL-a, ima centralnu analgezijsku komponentu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ketoprofen se vrlo brzo apsorbira.

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima s ketoprofen 100 mg tabletama s produljenim oslobađanjem, vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u serumu iznosilo je 0,5 sati nakon jednokratne doze, te 3 sata nakon ponovljenih doza.

Distribucija

Ketoprofen je 99% vezan na proteine u plazmi.

Ketoprofen prelazi u sinovijalnu tekućinu i zadržava se tamo u razinama iznad serumskih koncentracija 4 sata nakon oralne primjene.

Prelazi placentalanu i krvno-moždanu barijeru.

Volumen distribucije iznosi otprilike 0,1 l/kg.

Biotransformacija

Ketoprofen se metabolizira kroz dva procesa: jedan manji (hidroksilacija) i jedan koji je uglavnom dominantan (konjugacija glukuronske kiseline). Manje od 1 % primijenjene doze ketoprofena izlučuje se nepromijenjeno urinom, dok konjugat glukuronida predstavlja otprilike 65-75 %.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije u plazmi je otprilike 3 sata.

U roku od 5 dana nakon peroralne primjene, 75-90 % doze izluči se putem bubrega, 1-8 % fecesom.

Izlučivanje je brzo, prvenstveno urinom, pri čemu se 50 % primijenjene doze eliminira u roku od 6 sati od doziranja, bez obzira na način primjene.

Posebne populacije

Starije osobe: U starijih se osoba apsorpcija ketoprofena ne mijenja, ali je poluvrijeme eliminacije produljeno.

Oštećenje funkcije bubrega: U tih je bolesnika potpuni klirens produljen razmjerno sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih dostupnih podataka koji bi bili relevantni za liječnika koji propisuje lijek u pogledu prepoznavanja sigurnosnog profila ketoprofen 100 mg tableta s produljenim oslobađanjem, a koje nisu uključene u relevantne dijelove ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Bijeli sloj

natrijev škroboglikolat (vrsta A)

celuloza, mikrokristalična (E460)

laktoza hidrat

silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Svjetložuti sloj

hipromeloza (E464)

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

željezov oksid, žuti (E172)

silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani (E551)

magnezijev stearat (E470b)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni bijeli PVC/aluminijski blisteri

Veličine pakiranja:

Blister: 10, 10x1, 20, 20x1, 30, 30x1, 100 i 100x1 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-091090055

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. travnja 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/