

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal forte 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 100 mg ketoprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 60 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Opis: svijetlo plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 8.8 - 9.3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketonal forte 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, lumboishalgije)
- ortopedskih i drugih kirurških zahvata
- dismenoreje.

Ketonal forte 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 100 - 200 mg dnevno (jedna Ketonal forte tableta jednom ili dva puta dnevno), ovisno o bolesnikovoj tjelesnoj težini i intenzitetu simptoma).

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 insuficijencijom 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 insuficijencijom 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 forte tablete se primjenjuju kroz usta.

Ketonal forte tabletu treba uzeti uz obrok ili nakon obroka, uz najmanje 100 ml vode ili mlijeka.

Tablete se ne smiju drobiti ili žvakati.

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 NSAIL. 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

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najmanjih učinkovitih doza kroz najkraće 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 NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5.).

Starije osobe

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

Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega ili 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 bubrezima 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

Oprez je potreban u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom kongestivnom zatajivanju srca, budući da je zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema tijekom terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebice u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se takav rizik mogao isključiti kod primjene ketoprofena.

U bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, potvrđenom ishemijskom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti, liječenje ketoprofenom treba započeti tek nakon pažljive procjene. Oprez je potreban i kod dugotrajnog liječenja ketoprofenom u bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Respiratorni poremećaji

Bolesnici s astmom praćenom kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nazalnom polipozom izloženi su većem riziku za pojavu alergijskih reakcija kod primjene acetilsalicilatne kiseline i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova nego ostala populacija. Primjena ovih lijekova može izazvati napade astme ili bronhospazam, posebice u osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili na nesteroidne protuupalne lijekove (vidjeti dio 4.3.).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije koja mogu imati i smrtni ishod prijavljena su kod svih nesteroidnih protuupalnih lijekova i mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Neki epidemiološki podaci ukazuju da ketoprofen može biti povezan s visokim rizikom ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti u odnosu na neke druge nesteroidne protuupalne lijekove, posebice ako se primjenjuje u visokim dozama (vidjeti također dio 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 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 u nastavku i dio 4.5.).

Nesteroidne protuupalne lijekove treba oprezno davati bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), zbog moguće egzacerbacije bolesti (vidjeti dio 4.8.).

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.

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno uzimaju druge lijekove koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi ili antikoagulansi kao što su varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) ili antitrombotici kao npr. acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

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

Sistemska lupus eritematosus (SLE) i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom i miješanom bolesti vezivnog tkiva može biti povećan rizik nastanka aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Utjecaj na plodnost žena

Primjena ketoprofena kao i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova može poremetiti plodnost u žena te se ne preporučuje ženama koje žele zanijeti. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili su u postupku pretraga plodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene ketoprofena.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo rijetko su prijavljene uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova. Najveći rizik od pojave ovih reakcija je na početku terapije, u većini slučajeva početak ovih reakcija javlja se unutar prvog mjeseca liječenja. Primjena ketoprofena mora se prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

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.

Poremećaji vida

Ako se jave smetnje vida, poput zamagljenog vida, liječenje treba odmah 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 filmom obloženoj tableti, 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 (uključujući 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 nuspojava, osobito gastrointestinalne ulceracije i krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

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

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

Kombinacije sa sljedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene:

Diuretici

Istodobna primjena može smanjiti diuretski učinak. Bolesnici, posebice dehidrirani bolesnici, koji uzimaju diuretike imaju povećan rizik za razvoj zatajenja bubrega zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege uzrokovanog 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 funkcijom bubrega (npr. dehidrirani ili 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.

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 gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Pentoksifilin

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

Antihipertenzivi (beta-blokatori, ACE inhibitori, diuretici)

Rizik od smanjenog antihipertenzivnog učinka (nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju sintezu vazodilatacijskih 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.

Trombolici

Povećan rizik od krvarenja.

Srčani glikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi 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 embrionalni/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 je prijavljena povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularnih.

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 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 ketoprofenom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prebrano 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:

- prolongacija vremena krvarenja, anti-agregacijski učinak koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
- inhibicija kontrakcija maternice što rezultira odgođenim početkom ili produljenim trajanjem poroda.

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 poremećaj 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 ($< 1/10000$),

nepoznato: 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, neutropenija, zatajenje koštane srži.

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 poput sistemskog eritematoznog lupusa (SLE), miješane bolesti vezivnog tkiva) sa simptomima: ukočeni vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji oka

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

Nepoznato: optički neuritis

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus

Srčani poremećaji

Nepoznato: srčano zatajivanje, edemi.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: astma, astmatski napad.

Nepoznato: bronhospazam (naročito u bolesnika s preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge NSAID), 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 ponekad može biti fatalno, posebno u starijih osoba (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 se mogu javiti glavobolja, rijetko proljev, dezorijentiranost, ekscitacija, koma, omaglica, tinitus, nesvjestica te povremeno konvulzije. Treba očekivati i nuspojave koje se vidaju nakon predoziranja s derivatima propionske kiseline, poput hipotenzije, bronhospazma i gastrointestinalnog krvarenja.

U slučaju teškog 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

Ketoprofen se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Nakon oralne primjene 100 mg ketoprofena, vršna koncentracija u plazmi (10,4 mikrograma/ml) postiže se za 1 sat i 22 minute. Bioraspoloživost ketoprofena nakon oralne primjene doze od 50 mg iznosi 90 % i linearno se povećava s dozom. Ketoprofen je racemična mješavina, međutim farmakokinetika oba enantiomera je slična.

Distribucija

Ketoprofen je 99 % vezan na bjelančevine plazme, primarno na albumin. Volumen raspodjele u tkivima iznosi 0,1 do 0,2 l/kg. Ketoprofen penetrira u sinovijalnu tekućinu. Tri sata nakon primjene 100 mg ketoprofena, koncentracija u plazmi je približno 3 mikrograma/ml, a u sinovijalnoj tekućini je 1,5 mikrograma/ml. Nakon devet sati, njegova je koncentracija u plazmi 0,3 mikrograma/ml, a u sinovijalnoj tekućini je 0,8 mikrograma/ml. Ketoprofen polako prodire u sinovijalnu tekućinu i isto se tako polako eliminira iz nje, dok se njegova koncentracija u plazmi i dalje smanjuje. Ako se ketoprofen uzme s hranom, njegova apsorpcija je sporija, a koncentracija u plazmi blago smanjena, međutim, njegova bioraspoloživost je ista. Nakon oralne primjene 50 mg ketoprofena s hranom četiri puta dnevno, vršna koncentracija od 3,9 mikrograma/ml postiže se za 1,5 sat, u usporedbi s 2,0 mikrograma/ml nakon dva sata kod primjene ketoprofena na prazan želudac.

Ravnotežne koncentracije ketoprofena postižu se nakon 24 sata. U starijih bolesnika, ravnotežna koncentracija od 6,3 mikrograma/ml je postignuta nakon 8,7 sati.

Biotransformacija i eliminacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira putem mikrosomalnih enzima u jetri; konjugira se s glukuronskom kiselinom i u tom obliku eliminira iz tijela. Nakon peroralne primjene, njegov je klirens u plazmi 1,16 ml/min/kg. Zbog brzog metabolizma, njegovo biološko poluvrijeme iznosi samo dva sata. Do 80 % ketoprofena se izlučuje urinom, uglavnom (preko 90 %) u obliku ketoprofen glukuronida, a približno 10 % se izlučuje fecesom. U bolesnika s insuficijencijom bubrega, ketoprofen se eliminira sporije, a njegovo biološko poluvrijeme se produžuje za jedan 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

Jezgra:

magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
povidon
kukuruzni škrob
talk
laktoza hidrat.

Ovojnica:

hipromeloza
makrogol 400
plava boja indigotin (E132)
titanijev dioksid (E171)
talk
karnauba vosak.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 filmom obloženih tableta u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem
30 filmom obloženih tableta u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-834540447

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.05.1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25.01.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. 02.2023.