

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ketonal 100 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg ketoprofena.

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg ketoprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna ampula (2 ml) Ketonal otopine za injekciju sadrži 200 mg etanola.

Jedna ampula (2 ml) Ketonal otopine za injekciju sadrži 40 mg benzilnog alkohola.

Jedna ampula (2 ml) Ketonal otopine za injekciju sadrži 800 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bezbojna do blago žućkasta prozirna otopina, gotovo bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ketoprofen je indiciran za simptomatsko liječenje akutne jake boli u slučajevima:

- akutnog artritisa (uključujući i napade gihta)
- kroničnog artritisa, osobito kod reumatoidnog artritisa (kronični poliartritis)
- ankilozantnog spondilitisa (Bechterewljeva bolest) i ostalih upalno-reumatskih poremećaja kralježnice
- nadražajnih stanja kod degenerativnih bolesti zglobova i kralježnice (artroze i spondilartroze)
- izvanzglobnog reumatizma
- bolnih oteklina ili upala nakon ozljeda.

Upozorenje:

Injekcija ili infuzija se primjenjuje samo onda kada je potrebno brzo djelovanje ili kada oralna primjena nije moguća. Liječenje injekcijama/infuzijom u pravilu se provodi samo u obliku jednokratne primjene kao uvod u terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Liječenje Ketonal 100 mg/2 ml otopinom za injekciju/infuziju treba ograničiti na akutnu fazu bolesti, a nakon tog liječenja treba nastaviti Ketonal lijekovima koji se uzimaju oralno ili rektalno.

Doziranje

Doziranje treba prilagoditi individualno, sukladno stanju bolesti i općem stanju bolesnika.

Odrasli

Liječenje Ketonal injekcijama treba primijeniti jednokratno ili, ako je nužno, ograničiti na akutnu fazu bolesti.

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

Prije početka liječenja potrebno 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 (od 65 godina na više)

Kod starijih bolesnika postoji veći rizik od pojave ozbiljnih nuspojava i zbog toga stariji bolesnici moraju biti pod posebnim nadzorom (pogledajte dio 4.4. i 4.8.). Ako se procijeni da je terapija s NSAIL potrebna, tada liječenje treba započeti primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma.

Kod ovih bolesnika potrebno je kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i pratiti bolesnika zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Djeca i adolescenti (vidjeti dio 4.3.)

Budući da dosadašnje kliničke studije nisu pružile dovoljno informacija o sigurnosti primjene i djelotvornosti ketoprofena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina, ketoprofen se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.3. i 5.2.)

Pri klirensu kreatinina između 30 i 50 ml/min, kao i hipoalbuminemiji, preporučuje se započeti liječenje najnižom učinkovitom dozom i kontrolirati bubrežnu funkciju.

Primjena ketoprofena pri klirensu kreatinina manjem od 30 ml/min je kontraindicirana.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3.)

S obzirom da jetra zauzima središnje mjesto u metabolizmu, pri oštećenoj funkciji jetre mora se računati s usporenom razgradnjom i smanjenom brzinom eliminacije. Bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre treba strogo nadzirati i smije ih se liječiti samo s najnižom učinkovitom dozom. Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena ketoprofena je kontraindicirana.

Način primjene

Za parenteralnu primjenu.

Intramuskularna (duboka intraglutealna) primjena

Ketonal 100 mg/2 ml injekcija se injicira sporo i duboko intraglutealno.

Preporučena intramuskularna doza je jedna ampula (100 mg).

Ako se u teškim slučajevima Ketonal 100 mg/2 ml injekcija mora dati dva puta dnevno, treba mijenjati mjesto u koje se injekcija daje.

Ako bolesnik ima protezu kuka, injekciju treba dati na drugu stranu.

Intravenska infuzija

Infuzija ketoprofena se može davati samo u specijaliziranim zdravstvenim ustanovama (bolnicama). Infuzija se daje u obliku spore infuzije. Liječenje ketoprofen infuzijskom otopinom ne smije trajati dulje od 48 sati.

Kratkotrajna (intermitentna) intravenska infuzija

Ovisno o intenzitetu boli, sadržaj 1 do 2 ampule (100 – 200 mg) Ketonal otopine za injekciju/infuziju treba razrijediti u 100 ml fiziološke otopine (0,9% otopina NaCl). Razrijeđenu otopinu treba dati u

sporoj intravenskoj infuziji u trajanju od pola do jednog sata.

Dugotrajna (kontinuirana) intravenska infuzija

Ovisno o intenzitetu boli, sadržaj 1 do 2 ampule (100 – 200 mg) Ketonal otopine za injekciju/infuziju razrjeđuje se u 500 ml infuzijske otopine (fiziološka otopina, Ringerov laktat, glukoza). Razrijeđenu otopinu treba dati u sporoj intravenskoj infuziji u trajanju od osam sati; može se ponoviti nakon 8 sati. Maksimalna dnevna doza je 200 mg.

Ketoprofen se može koristiti u kombinaciji s derivatima morfija ako je bol jaka.

Prilikom primjene Ketonal 100 mg/2 ml injekcije potrebno je unaprijed osigurati sav potreban pribor i opremu za hitno medicinsko zbrinjavanje zbog moguće pojave anafilaktičkih reakcija koje mogu rezultirati stanjem šoka. Isto vrijedi i za primjenu ostalih lijekova iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Bolesniku treba objasniti potrebu ove mjere opreza.

Trajanje primjene

O trajanju primjene odlučuje liječnik koji liječi bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- ketoprofen je kontraindiciran u pacijenata koji su već imali reakcije preosjetljivosti (bolesnici kod kojih je nakon uzimanja ketoprofena, acetilsalicilatne kiseline [ASS] ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova [NSAIL] došlo do reakcija preosjetljivosti, kao što su bronhospazam, napad astme, urtikarija, rinitis ili druge alergijske reakcije; kod takvih su bolesnika zabilježene teške anafilaktičke reakcije, rijetko i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.)
- tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- teško zatajivanje srca
- aktivan peptički ulkus ili anamneza gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije i/ili perforacije
- hemoragijska dijateza
- u slučaju cerebrovaskularnog krvarenja ili ostalih aktivnih krvarenja
- teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min)
- kod bolesnika s poremećajima hemostaze ili onih koji se liječe antikoagulansima
- teška insuficijencija jetre
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima
- inducirane porfirije
- teška hipertenzija
- djeca i mladi do 18 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najmanjih učinkovitih doza kroz najkraće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., te „Gastrointestinalna krvarenja, ulkusi i perforacije” i „Kardiovaskularna i cerebrovaskularna djelovanja” u nastavku).

Mora se izbjegavati primjena ketoprofena u kombinaciji s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Stariji bolesnici (od 65 godina)

Kod starijih bolesnika postoji veći rizik od razvoja nuspojava na NSAIL, prije svega gastrointestinalnih krvarenja i perforacija, koja mogu imati i smrtni ishodom (vidjeti dio 4.2.). Potrebno je točno postavljanje dijagnoze i pojačani liječnički nadzor ovih bolesnika.

Gastrointestinalne reakcije (gastrointestinalna krvarenja, ulkusi i perforacije)

Gastrointestinalna krvarenja, ulkusi ili perforacije koje mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su pri primjeni svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Pojavljuju se sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke ozbiljnih gastrointestinalnih događaja, te mogu nastupiti bilo kada tijekom liječenja.

Ako kod bolesnika koji se liječe ketoprofen injekcijama/infuzijom dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulkusa, liječenje se mora prekinuti.

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 dio 4.2. i 4.3.).

U bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno ako je bio dodatno kompliciran s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.), te u starijih osoba, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći uz povećanje doze. Kod ovih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je potrebno istodobno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi (ASS) ili drugim lijekovima koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (pogledajte dio 4.5.), treba uzeti u razmatranje i moguću kombiniranu terapiju s gastroprotektivnim lijekovima (npr. mistoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (vidjeti dio 4.5.). Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom. Potrebno je točno postavljanje dijagnoze i poseban liječnički nadzor ovih bolesnika, kao i bolesnika s problemima u gastrointestinalnom sustavu.

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 i kada bolesnici istovremeno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulkusa ili krvarenja, kao npr. oralne kortikosteroide, antikoagulanse, kao npr. varfarin, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, nikorandil ili inhibitore agregacije trombocita npr. ASS (vidjeti dio 4.5.).

Relativni rizik od gastrointestinalnih krvarenja povećan je kod bolesnika s manjom tjelesnom težinom. Ako kod bolesnika koji se liječe ketoprofenom dođe do gastrointestinalnih krvarenja ili ulkusa, liječenje se mora odmah prekinuti.

NSAIL-ovi se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika s gastrointestinalnim oboljenjem u anamnezi (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer se njihova bolest može pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potrebne su povećane mjere opreza te primjeren nadzor i savjetovanje bolesnika koji se liječe ketoprofenom, a koji u anamnezi imaju hipertenziju i/ili blagu do umjerenu dekompenziranu srčanu insuficijenciju, jer su u ovih bolesnika kod terapije s NSAIL zabilježena zadržavanja tekućine i natrija te edemi.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podatci ukazuju da primjena nekih NSAIL lijekova (osobito u visokim dozama i pri dugotrajnom liječenju), ne uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, može biti povezana s povećanim rizikom od pojave arterijske tromboze (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Premalo je podataka na temelju kojih bi se ovaj rizik mogao isključiti kod primjene ketoprofena. Potrebno je točno postavljanje dijagnoze i pojačani liječnički nadzor bolesnika sa smetnjama zgrušavanja krvi.

Kao i kod primjene svih drugih NSAIL-ova, bolesnici s niže navedenim bolestima mogu se početi liječiti ketoprofenom tek nakon pažljive procijene koristi i rizika primjene lijeka te se bolesnici moraju primjerenom nadzirati i savjetovati. Radi se o bolesnicima s/sa: nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, srčanom insuficijencijom, zadržavanjem vode i edemima koji su povezani s NSAIL terapijom, postojećom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili

cerebrovaskularnom bolešću. Također, potrebno je pažljivo razmotriti dugotrajnije liječenje bolesnika u kojih postoji rizik od pojave kardiovaskularnih događaja (npr. bolesnika s hipertenzijom, hiperlipidemijom, dijabetesom, pušača).

Kod bolesnika na terapiji NSAIL zabilježen je i povećan rizik od aritmija.

Povećan rizik od arterijske tromboze zabilježen je kod bolesnika koji su uzimali/primali NSAIL bez acetilsalicilatne kiseline u svrhu perioperativnog liječenja bolova u okviru operacije premoštenja koronarnih arterija (CABG).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom), vrlo rijetko su prijavljene uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik od pojave ovih reakcija postoji na početku terapije. U većini slučajeva početak ovih reakcija javlja se unutar prvog mjeseca liječenja. Primjena ketoprofena mora se prekinuti već pri prvim znakovima kožnog osipa, oštećenja sluznice ili drugih znakova preosjetljivosti.

Infekcije

Kod infektivnih bolesti, NSAIL lijekovi, uključujući ketoprofen, mogu svojim antiinflamatornim, analgetskim i antipiretičkim učinkom prikriti opće znakove uznapredovale infekcije, npr. temperaturu. Uočeno je i moguće aktiviranje latentne infekcije. Ovo treba imati na umu kako bi se izbjeglo nepotrebno usporavanje liječenja infekcije na samom početku. Ako se zna da bolesnici koji primaju ketoprofen imaju infekciju, potreban je poseban oprez.

Vrlo rijetko je zabilježeno pogoršanje infektivnih upala tijekom istovremenog sistemskog uzimanja NSAIL terapije. Razlog tomu je vjerojatno u mehanizmu djelovanja NSAIL lijekova.

Ako tijekom primjene ketoprofena iznova nastupe znakovi infekcije ili se stanje pogorša, bolesnike se mora upozoriti da odmah potraže liječniku pomoć. Mora se preispitati postoji li opravdana potreba za antiinfektivnu terapiju/terapiju antibioticima.

Hiperkalijemija

Može se pojaviti hiperkalijemija, posebice kod bolesnika s dijabetesom, zatajenjem bubrega i/ili u slučaju istovremenog liječenja lijekovima koji štede kalij (vidjeti dio 4.5.). Kod takvih je bolesnika potrebno redovito kontrolirati razinu kalija.

Ostala upozorenja

Prije početka liječenja NSAIL lijekom, liječnik mora pažljivo procijeniti da li je liječenje NSAIL sigurno u bolesnika koji boluju od:

- nekontrolirane hipertenzije
- kongestivne srčane insuficijencije
- ishemijske bolesti srca
- bolesti perifernih arterija, tj. periferne vaskularne bolesti i/ili cerebrovaskularne bolesti
- kardiovaskularne bolesti.

Isto vrijedi i prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika koji imaju faktor rizika od kardiovaskularnih oboljenja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušači).

Precizno postavljanje dijagnoze i pojačani liječnički nadzor također su potrebni kod bolesnika:

- s oštećenjem bubrega
- sa poremećajem funkcije jetre
- neposredno nakon većih kirurških zahvata
- sa psihozama, epilepsijom i Parkinsonovom bolešću

- s alergijskom reakcijom na ostale tvari jer kod njih pri primjeni ketoprofena također postoji rizik od nastanka reakcija preosjetljivosti
- s kroničnim opstruktivnim bolestima dišnih puteva (uključujući astmu), koji također boluju od kroničnog rinitisa, kroničnog sinusitisa, peludne hunjavice i/ili nosnih polipa; postoji povećan rizik od razvoja alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAID. Primjena ovog lijeka može izazvati napad astme ili bronhospazam, Quinkov edem ili urtikariju, posebice kod osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAID (vidjeti dio 4.3.).

Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega ili jetre

Na početku liječenja, kao i pri povećavanju doze, treba pažljivo nadzirati bubrežnu funkciju i količinu urina kod bolesnika koji imaju:

- srčanu insuficijenciju
- cirozu jetre
- nefrozu
- terapiju diureticima
- kronično oštećenje bubrežne funkcije, posebice kod starijih bolesnika.

Kod tih bolesnika primjena ketoprofena može, zbog kočenja djelovanja prostaglandina, dovesti do smanjenja bubrežne prokrvljenosti posljedično s teškim oštećenjem bubrega.

Kod bolesnika s nepravilnom funkcijom jetre ili bolešću jetre u anamnezi potrebno je u redovitim razmacima kontrolirati vrijednosti transaminaze, posebice pri dugotrajnom liječenju.

U rijetkim slučajevima pri istovremenom liječenju ketoprofenom zabilježeni su žutica i hepatitis.

Tijekom liječenja ketoprofenom potrebne su redovite kontrole funkcije jetre, bubrežne funkcije, zgrušavanja krvi, acidobazne ravnoteže, kao i krvne slike.

Ketoprofen može privremeno zakočiti agregaciju trombocita. Stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike s poremećajima zgrušavanja krvi.

Ketoprofen se pri jakim bolovima smije davati i u kombinaciji s derivatima morfina.

Pri dugotrajnijoj primjeni lijekova protiv bolova mogu se pojaviti glavobolje koje se ne smiju liječiti povećavanjem doza lijekova.

Općenito, učestala i redovita primjena lijekova protiv bolova, a posebice u kombinaciji s više analgetskih djelatnih tvari, može dovesti do trajnog oštećenja funkcije bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (nefropatija).

Pri istovremenoj primjeni NSAID lijekova i alkohola može doći do nuspojava uzrokovanih djelatnim tvarima koje najčešće pogađaju gastrointestinalni trakt ili središnji živčani sustav.

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 pogoršaju.

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 NSAIL-a može poremetiti plodnost u žena i ne preporučuje se ženama koje namjeravaju zanijeti. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili su na pretragama plodnosti potrebno je razmotriti prekid primjene ketoprofena.

Poremećaji vida

Liječenje se mora prekinuti ako se pojave smetnje vida, npr. zamagljen vid.

Pomoćne tvari:

Ovaj lijek sadrži 200 mg etanola po jednoj ampuli (2 ml) Ketonal otopine za injekciju/infuziju. Količina alkohola u jednoj ampuli ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 5 ml piva ili 2 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Jedna ampula (2 ml) Ketonal otopine za injekciju sadrži 40 mg benzilnog alkohola. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Jedna ampula (2 ml) Ketonal otopine za injekciju sadrži 800 mg propilenglikola.

Iako se nije pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, može dospjeti do fetusa i pronađen je u mlijeku. Stoga, primjenu propilenglikola u bolesnika koje su trudne ili doje treba razmotriti od slučaja do slučaja.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potreban je medicinski nadzor, budući da su prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje jetre i disfunkcija jetre.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj ampuli (2 ml), tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuju se sljedeće kombinacije lijekova:

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

Istodobna primjena s ketoprofenom povećava rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja

Digoksin, fenitoin, litij

Istodobna primjena s ketoprofenom može povećati koncentraciju ovih djelatnih tvari u krvi. Ponekad koncentracija litija postaje toksična zbog smanjene bubrežne ekskrecije litija. Ako je potrebna istovremena primjena, potrebno je pažljivo pratiti koncentracije litija, a doziranje litija mora se prilagoditi NSAIL terapiji. Preporučuje se i kontrola koncentracije digoksina i fenoitina.

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

Povećan je rizik od krvarenja (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). NSAIL-ovi vjerojatno pojačavaju djelovanja antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena neizbježna, bolesnika treba pažljivo nadzirati s obzirom na kliničke i laboratorijske parametre.

Metotreksat u dozama većim od 15 mg/tjedan

Povećan je rizik hematološke toksičnosti metotreksata, posebice ako se primjenjuje u visokim dozama (većim od 15 mg/tjedan), vjerojatno zbog zamjene metotreksata pri vezanju na proteine plazme i zbog njegovog smanjenog bubrežnog klirensa. Treba postojati vremenski razmak od najmanje 12 sati između prekida ili početka liječenja ketoprofenom i primjene metotreksata.

Kombinacije lijekova koje zahtijevaju oprez kod primjene

Diuretici

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 kod njih pažljivo pratiti funkciju bubrega kod započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4.).

ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II

U bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani ili stariji bolesnici) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista receptora 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

Postoji povećan rizik od hematološke toksičnosti metotreksata zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja. Tijekom prvih tjedana kombiniranog 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

Istodobna primjena povećava rizik od pojave gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici Henleove petlje

Istodobna primjena diuretika Henleove petlje i ketoprofena može dovesti do smetnji bubrežne funkcije.

Pentoksifilin

Postoji povećan rizik od krvarenja. Potreban je češći klinički nadzor, uključujući nadzor vremena krvarenja.

Tenofovir

Istodobna primjena tenofovirdizoproksila (kao fumarata) i NSAIL-a može povećati rizik od zatajenja bubrega.

Nikorandil

Kod bolesnika koji istodobno primaju nikorandil i NSAIL povećan je rizik od teških komplikacija, kao npr. gastrointestinalnih ulkusa, perforacija i krvarenja.

Srčani glikozidi

Farmakokinetičko međudjelovanje između ketoprofena i digoksina nije dokazano. Unatoč tomu, savjetuje se oprez, posebice kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, zato što NSAIL-ovi mogu smanjiti bubrežnu funkciju i usporiti renalni klirens srčanim glikozidima.

Antihipertenzivi (beta-blokatori, ACE inhibitori, diuretici)

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

Trombolitici

Povećanje rizika od krvarenja.

Oralni antidiabetici

Dosadašnja klinička istraživanja nisu otkrila interakcije između ketoprofena i oralnih antidiabetika. Unatoč tomu, preporučuje se oprez i kontrola vrijednosti šećera u krvi pri istovremenoj primjeni.

Sulfpirazon, probenecid

Lijekovi koji sadrže ove djelatne tvari mogu smanjiti klirens ketoprofena u plazmi (izbjegavati kombinaciju).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)
Povećanje rizika od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin, takrolimus

Povećani rizik od dodatnih nefrotoksičnih učinaka, osobito u starijih osoba. Na početku terapije potrebno je provjeravati bubrežnu funkciju.

Antacidi

Uzimanje antacida može dovesti do smanjene resorpcije ketoprofena.

Intrauterina kontracepcija

Moguće smanjenje djelovanja kontracepcijskog sredstva.

Fenobarbital

Moguće je smanjeno djelovanje ketoprofena.

Rizici vezani uz hiperkalijemiju

Određeni lijekovi ili skupine lijekova mogu potaknuti hiperkalijemiju, npr. soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparin (nisko molekularni ili nefrakcionirani), imunosupresivi kao npr. ciklosporin, takrolimus i trimetoprim. Pojava hiperkalijemije može ovisiti o prisutnosti drugih čimbenika. Ovaj rizik je povećan kada se spomenuti lijekovi primjenjuju istodobno. Rizik je posebno velik pri uzimanju diuretika koji štede kalij, prije svega onda kada se koristi više njih zajedno ili u kombinaciji s kalijevim solima, dok npr. istovremena primjena ACE-inhibitora i NSAIL-a predstavlja manji rizik sve dok se slijede preporučene mjere opreza.

Za svaku se stvar u obzir moraju uzeti specifične interakcije ne bi li se odredili rizici i mjere opreza.

Rizici vezani za antitrombotični učinak

Nekoliko lijekova je uključeno u interakcije zbog svojih antitrombotičnih učinaka: tirofiban, eptifibarid, abiciximab i iloprost. Istodobna primjena nekoliko različitih antitrombotičnih lijekova povećava rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

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.

Laboratorijske pretrage

Ketoprofen može utjecati na sljedeće laboratorijske vrijednosti: produljenje vremena krvarenja, AST, ALT, LDH, šećer u krvi, željezo, bilirubin, krvna slika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Primjena NSAIL-a može poremetiti plodnost u žena i zato se ne preporučuje ženama koje namjeravaju zanijeti (vidjeti dio 4.4.).

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. U životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina uzrokovali su učestaliji gubitak ploda prije i nakon implantacije te povećanje embrio-fetalne smrtnosti. Osim toga, u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogeneze prijavljena je povišena incidencija raznih 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 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.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- bubrežnoj disfunkciji, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore).

Na kraju trudnoće, inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antia-gregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produljenim porodom.

Zbog navedenog, ketoprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu somnolencije, omaglice, omamljenosti, umora, vrtoglavice, konvulzija i smetnje vida. Ovaj lijek može usporiti reflekse i narušiti sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Zato treba upozoriti bolesnike kod kojih se pojave ovi simptomi da ne smiju aktivno sudjelovati u prometu niti upravljati strojevima. To posebno vrijedi u međudjelovanju s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Najviše zabilježenih nuspojava povezano je sa probavnim sustavom: peptički ulkus, perforacije ili gastrointestinalna krvarenja, ponekad smrtonosna. Nuspojave se u prvom redu mogu pojaviti kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost nuspojava (učestalost se odnosi samo na oralne oblike lijeka) definirana je kao: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetka ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Prijavljene su sljedeće nuspojave kod primjene ketoprofena u odraslih:

Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko: pogoršanje zaraznih upalnih stanja pri istodobnoj sistemskoj primjeni s NSAIL (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: hemoragijska anemija

Vrlo rijetko: poremećaji krvi (aplastična anemija, leukopenija, pancitopenija)

Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, poremećaj funkcije koštane srži (zatajenje koštane srži), hemolitička anemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: teške reakcije preosjetljivosti (prije svega kod bolesnika kod kojih je prisutna/poznata preosjetljivost na acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove) s npr. tahikardijom, padom krvog tlaka

Nepoznato: anafilaktičke reakcije sve do anafilaktičkog šoka (u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiponatrijemija, hiperkalemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nemir, razdražljivost

Nepoznato: afektivni poremećaji, promjene raspoloženja.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: pospanost, omamljenost, glavobolja, vrtoglavica, omaglica, somnolencija, insomnija, depresija, halucinacije, konfuzija

Rijetko: parestezija

Nepoznato: konvulzije, poremećaj okusa, aseptički meningitis (osobito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima poput sistemskog eritematoznog lupusa (SLE)).

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljen vid (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus.

Srčani poremećaji

Nepoznato: zatajivanje srca ili pogoršanje srčane bolesti, aritmija.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija, vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Rijetko: astma

Nepoznato: bronhospazam (osobito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove), rinitis.

Poremećaji probavnog sustava

Često: dispepsija, mučnina, povraćanje, abdominalna bol

Manje često: konstipacija, nadutost, proljev, bol u želucu i/ili gornjem dijelu trbuha, gastroenteritis, gastritis, flatulencija, hematemeza, melena, gastrointestinalni ulkus, ponekad s krvarenjem i perforacijom

Rijetko: ulcerozni stomatitis, peptički ulkus, kolitis

Vrlo rijetko: intestinalne strikture poput dijafragme

Nepoznato: egzacerbacija kolitisa i Chronove bolesti, gastrointestinalno krvarenje i perforacije, gastrointestinalna bol, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: hepatitis, povišene vrijednosti transaminaza i bilirubina zbog oštećenja funkcije jetre

Vrlo rijetko: poremećaj funkcije jetre, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež

Nepoznato: reakcije fotoosjetljivosti, alopecija, urtikarija, pogoršanje kronične urtikarije, angioedem, dermatitis, bulozne erupcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: poremećaji bubrežne funkcije (npr. intersticijalni nefritis, albuminurija, hematurija, porast koncentracije mokraćne kiseline i dušika). Oštećenje bubrega, posebice pri dugotrajnoj terapiji, koje može uzrokovati akutnu bubrežnu insuficijenciju; u pojedinim slučajevima zabilježeni su akutna nekroza tubula i papilarna nekroza.

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega kod bolesnika s faktorima rizika (vidjeti dio 4.4.), tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom, izmijenjene vrijednosti u nalazu bubrežne funkcije, retencija vode/natrija s mogućim edemima, hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: sindrom kroničnog umora, edem

Nepoznato: bol i žarenja na mjestu primjene injekcije, reakcije na mjestu uboda uključujući *embolia cutis medicamentosa* (Nicolauov sindrom).

Pretrage

Rijetko: povećanje tjelesne težine.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci pokazuju da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (osobito u visokim dozama i dugotrajno) može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Rizik od pojavljivanja krvarenja u želucu i crijevima posebice ovisi o dozi i trajanju primjene.

Zabilježeni su edemi, visoki krvni tlak i srčana insuficijencija u vezi s liječenjem NSAIL.

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 nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je predoziranje dozama do 2,5 g ketoprofena.

Simptomi:

Vodeći znakovi predoziranja kod odraslih su glavobolja, omaglica, omamljenost, letargija, kao i mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. Kod teške intoksikacije opažena je hipotenzija, respiratorna depresija i gastrointestinalno krvarenje.

Liječenje:

Bolesnika treba odmah prebaciti u specijalizirani bolnički odjel, kako bi se započelo sa

simptomatskim liječenjem, rehidracijom, praćenjem bubrežne funkcije i po potrebi korigiranjem acidoze.

Nema specifičnog antidota.

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 protuupalni lijek 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

Pet minuta nakon intravenske infuzije i četiri minute nakon završetka primjene, srednje vrijednosti ketoprofena u plazmi bile su $26,4 \pm 5,4$ mikrograma/ml.

Bioraspoloživost iznosi 90%. U većine bolesnika, ketoprofen primijenjen intramuskularno u krvi se pojavljuje nakon 15 minuta, a vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar 2 sata nakon primjene. Bioraspoloživost injekcija ketoprofena se linearno povećava s povećanjem doze lijeka.

Distribucija

Ketoprofen se 99% veže na bjelančevine plazme, primarno na albumin. Volumen distribucije 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. Stanje dinamičke ravnoteže ketoprofena postiže se nakon 24 sata. U starijih bolesnika, stanje dinamičke ravnoteže od 6,3 mikrograma/ml je postignuto nakon 8,7 sati.

Nakon jednokratne 100-miligramske intramuskularne doze, ketoprofen je primijećen u serumu i cerebrospinalnoj tekućini nakon 15 minuta. Vršne razine ketoprofena u plazmi postignute su unutar 2 sata (1,3 mikrograma/ml).

Biotransformacija

Ketoprofen se opsežno metabolizira putem mikrosomalnih enzima u jetri; konjugira se s glukuronskom kiselinom i u tom obliku eliminira iz tijela. Nakon oralne primjene, njegov je klirens u plazmi 1,16 ml/min/kg. Zbog brzog metabolizma, njegov poluživot iznosi samo dva sata.

S obzirom da je jetra glavno mjesto metabolizma ketoprofena, insuficijencija jetre će vjerojatno

dovesti do povećanja poluživota lijeka, te je u tom slučaju neophodno voditi računa o mogućnosti akumulacije.

Eliminacija

Do 80% ketoprofena se izlučuje urinom, većinom (> 90%) u obliku ketoprofen glukuronida, a oko 10% se izlučuje fecesom.

U bolesnika s insuficijencijom bubrega ketoprofen se eliminira sporije, a njegov poluvijek eliminacije se produžuje za jedan sat.

Stariji bolesnici (od 65 godina) i bolesnici sa smetnjama bubrežne funkcije i funkcije jetre

Bolesnici s oslabljenom bubrežnom funkcijom

Kod sniženog klirensa kreatinina opada i ukupni klirens plazme ketoprofena. Poluvrijeme eliminacije iz plazme može se produljiti. Zbog toga je i na temelju mehanizma djelovanja s inhibicijom sinteze prostanglandina pri klirensu kreatinina ispod 30 ml/min ketoprofen kontraindiciran.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom jetre

Budući da se ketoprofen pretežno metabolizira u jetri, pri teškim smetnjama funkcije jetre mora se računati sa sporijom razgradnjom i smanjenom brzinom eliminacije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost (toksičnost nakon ponovljenih doza)

Subkronična i kronična toksičnost ketoprofena se u ispitivanjima na životinjama pojavila, prije svega, u obliku lezija i ulkusa u probavnom sustavu te u oštećenjima bubrega.

Mutageni i kancerogeni potencijal

U redu konvencionalnih in vitro i in vivo istraživanja mutagenosti nisu se pokazali mutageni učinci. Dugotrajna istraživanja na štakorima i miševima nisu ukazala na kancerogeni potencijal ketoprofena.

Reproduktivna toksičnost

Pri dozi od 6 mg/kg dnevno ketoprofen je kod ženki štakora doveo do oštećenja ploda, fertiliteta i pobačaja. Embriotoksični potencijal ketoprofena ispitivao se na više vrsta životinja. Nije primijećeno teratogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

propilenglikol
etanol
benzilni alkohol
natrijev hidroksid
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Budući da nije provedena studija o inkompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s ostalim lijekovima.

Infuzijske boce moraju biti omotane tamnim papirom ili aluminijskom folijom zbog osjetljivosti ketoprofena na svjetlost.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti pripremljene otopine

Nakon razrjeđivanja prema uputama navedenim u dijelu 6.6., razrijeđenu otopinu treba prikladno zaštititi od prirodnog dnevnog svjetla.

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je:

- za lijek razrijeđen s 0,9 %-tnom otopinom NaCl do koncentracije od 2 mg/ml (za kratkotrajnu intravensku infuziju) tijekom 2 sata pri temperaturi od 15°C – 25°C,
- za lijek razrijeđen s 0,9 %-tnom otopinom NaCl, otopinom Ringerovog laktata ili otopinom glukoze (5 % ili 10 %) do koncentracije od 0,4 mg/ml (za dugotrajnu intravensku infuziju) tijekom 10 sati pri temperaturi od 15°C – 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobnog kontaminacije, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine za injekcije u staklenoj ampuli, 10 ampula

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ketonal injekcije za infuziju treba koristiti samo u specijaliziranim zdravstvenim ustanovama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kratkotrajna (intermitentna) intravenska infuzija

Sadržaj 1 do 2 ampule (100 – 200 mg) Ketonal otopine za injekciju/infuziju treba razrijediti u 100 ml fiziološke otopine (0,9% otopina NaCl). Otopinu treba zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti i dio 6.3.). Razrijeđena otopina je bistra.

Dugotrajna (kontinuirana) intravenska infuzija

Sadržaj 1 do 2 ampule (100 – 200 mg) Ketonal otopine za injekciju/infuziju razrjeđuje se u 500 ml infuzijske otopine (0,9% otopina NaCl, Ringerov laktat, Glukoza 5 % i 10 %). Otopinu treba zaštititi od dnevne svjetlosti (vidjeti i dio 6.3.). Razrijeđena otopina je bistra.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-419864426

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.02.2023.