

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ketonal retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 150 mg ketoprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Opis: bijele, okrugle bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, promjera 9.9- 10.2 mm.

Tablete s produljenim oslobađanjem sadrže ketoprofen u obliku peleta s prilagođenim oslobađanjem.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ketonal retard je namijenjen za simptomatsko ublažavanje boli i upale u odraslih kod:

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

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Preporučena doza za odrasle*

Uobičajena doza je jedna tableta Ketonal retard 150 mg jednom dnevno.

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

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

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

##### *Stariji bolesnici*

Stariji bolesnici izloženi su 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 retard tablete primjenjuju se kroz usta.

Ketonal retard 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 zabilježene su 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 najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. Doziranje i način primjene, te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

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

### *Starije osobe*

U starijih osoba postoji veći rizik od razvoja nuspojava na NSAIL, 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.).

### *Hiperkalemija*

Kod bolesnika koji imaju dijabetes, zatajenje bubrega i/ ili se istovremeno liječe agensima koji potiču hiperkalemiju (vidjeti dio 4.5), može doći do hiperkalemije. U takvim slučajevima treba pratiti razinu kalija.

### *Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije i perforacije*

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 lijekova, 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), nikorandil 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, ponekad 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.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili 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 slijedećim lijekovima zahtijevaju oprez kod primjene:**

*Lijekovi i terapijske skupine koje mogu potaknuti hiperkalemiju*

Slijedeći lijekovi mogu potaknuti hiperkalemiju: kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II, NSAIL, heparini (niske molekulske težine ili nefrakcionirani), ciklosporin, takrolimus i trimetoprim.

Rizik od hiperkalemije može se pojačati kada se gore spomenuti lijekovi daju istodobno.

*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.

*Tenofovir disoproksil fumarat*

Istodobna primjena tenofovir disoproksil fumarata i NSAIL može povećati rizik od zatajenja bubrega.

*Nikorandil*

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

#### *Srčani glikozidi*

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

#### *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.

#### *Trombolitci*

Povećan rizik od krvarenja.

#### *Kinolonski antibiotici*

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

#### *Mifepriston*

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

#### *Zidovudin*

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije bio 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. Tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće, ketoprofen se ne smije primjenjivati, osim u slučaju krajnje potrebe. Ako se ketoprofen primjenjuje kod žene koja nastoji zatrudnjeti, ili za vrijeme prvog i drugog trimestra trudnoće, doza mora biti što je moguće manja, a trajanje terapije što je moguće kraće.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem ductus arteriosusa i pulmonalnom hipertenzijom)
- renalnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligo-hidramnionom.

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

- prolongacija vremena krvarenja, antiagregacijski 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 trimestra 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 ( $< 1/10000$ ),

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

U odraslih osoba zabilježene su sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

#### ***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

Rijetko: hemoragična anemija, anemija kao posljedica krvarenja

Nepoznato: agranulocitoza, trombocitopenija, neutropenija, zatajenje koštane srži, hemolitička anemija, leukopenija

#### ***Poremećaji imunološkog sustava***

Rijetko: anafilaktičke reakcije (uključujući šok).

#### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Nepoznato: hiponatremija, hiperkalemija (vidi dio 4.4.)

#### ***Psihijatrijski poremećaji***

Nepoznato: zbunjenost, promjene raspoloženja.

#### ***Poremećaji živčanog sustava***

Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija

Rijetko: parestezije

Nepoznato: konvulzije, disgeuzija, depresija, konfuzija, halucinacije, vrtoglavica, malaksalost, omamljenost, aseptični meningitis (osobito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima poput sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) i 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

#### ***Krvožilni poremećaji***

Nepoznato: hipertenzija, vazodilatacija., vaskulitis.

#### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta***

Rijetko: astma, asmatski napad

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

#### ***Poremećaji probavnog sustava***

Često: dispepsija, mučnina, abdominalna bol, povraćanje

Manje često: konstipacija, dijareja, flatulencija, gastritis

Rijetko: stomatitis, peptički ulkus

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

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, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza.

#### ***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 (posebice u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

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 bili su 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 masivno 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*

Ketonal 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, a nakon oralne primjene ketoprofena produljenog oslobađanja (150 mg dva puta dnevno) za 4 do 6 sati. Vršna koncentracija u plazmi se nakon toga smanjuje tijekom 12 sati. Bioraspoloživost ketoprofena nakon oralne primjene doze od 50 mg iznosi 90 % i linearno se povećava s dozom. U usporedbi sa standardnim kapsulama, bioraspoloživost tableta s produljenim oslobađanjem iznosi 93 %. 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.

Ravnotežne koncentracije ketoprofena postižu se nakon 24 sata. Koncentracija ketoprofena produljenog oslobađanja je stabilna već nakon prve doze.

U starijih bolesnika, ravnotežna koncentracija od 6,3 mikrograma/ml je postignuta nakon 8,7 sati. Nije bilo značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima između mladih i starijih bolesnika koji su uzimali ketoprofen u formulaciji s produljenim oslobađanjem.

Apsorpcija ketoprofena je sporija, a njegova koncentracija u plazmi blago smanjena ako se uzima s hranom, međutim bioraspoloživost je ista. Nakon oralne primjene ketoprofena (50 mg četiri puta dnevno) s hranom, vršna koncentracija od 3,9 mikrograma/ml postignuta je za 1,5 sat, u usporedbi s 2,0 mikrograma/ml nakon dva sata kod primjene ketoprofena na prazan želudac.

Ketoprofen se ne nakuplja u tkivima.

### *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.

## 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**

Magnezijev stearat  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Povidon  
Celuloza, mikrokristalična  
Hipromeloza.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

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

20 ili 30 tableta s produljenim oslobađanjem u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem sa sredstvom za sušenje.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

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

HR-H-385597771

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

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

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

07.01.2022.