

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

KNAVON AKUT 50 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ketoprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 104 mg laktoze hidrat i 0,23% boje Azorubine (E122).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

KNAVON AKUT 50 mg tvrde kapsule su smeđe, tvrde želatinske kapsule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

KNAVON AKUT 50 mg tvrde kapsule indicirane su za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blage do umjerene akutne boli poput:

- glavobolje
- zubobolje
- menstrualne boli
- boli nakon manjih uganuća i iščašenja.

Za liječenje odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina:*

Uobičajena doza je 50 mg (1 kapsula) svakih 8 sati, prema potrebi.

**Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 150 mg (3 kapsule).**

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

*Stariji bolesnici (>65 godina)*

Stariji bolesnici su izloženi većem riziku od ozbiljnih posljedica nuspojava (npr. krvarenja iz probavnog sustava). U tih bolesnika, ukoliko je neophodno, primjenjuje se najniža učinkovita doza u najkraćem mogućem trajanju uz prethodno savjetovanje s liječnikom. Liječnik će razmotriti potrebu za istodobnom primjenom zaštitnih lijekova (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez pri primjeni lijeka (vidjeti dio 4.4.). U tih bolesnika uzima se najniža učinkovita doza uz prethodno savjetovanje s liječnikom. Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega potreban je oprez pri primjeni lijeka. (vidjeti dio 4.4.). U tih bolesnika primjenjuje se najniža učinkovita doza uz prethodno savjetovanje s liječnikom. Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

### *Pedijatrijska populacija*

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina ne smiju uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 4.3.).

### Trajanje liječenja

Dozvoljeno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom je 5 dana (odrasli) i 3 dana (adolescenti). Ako se bolesniku nakon 3 dana stanje ne poboljša ili se pogorša, treba potražiti savjet liječnika.

### Način primjene

Kapsule se primjenjuju kroz usta. Kapsulu treba uzeti uz obrok, s dosta vode ili mlijeka. Kapsule se ne smiju drobiti ili žvakati. KNAVON AKUT. Bolesnik može istodobno uzeti i antacide, koji će smanjiti mogućnost neželjenih učinaka ketoprofena na probavni sustav.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Anamneza bronhospazma, astme, rinitisa, angioedema, urtikarije, anafilaktičkih ili anafilaktoidnih reakcija na acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). Kod takvih bolesnika su zabilježene teške, rijetko smrtonosne anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8.).

Aktivni peptički vrijed, gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i/ili perforacije u probavnom sustavu. Anamneza peptičkog vrijeda, gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i/ili perforacija u probavnom sustavu (uključujući i povezna s prethodnim liječenjem NSAIL).

Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje

Poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima

Teško zatajivanje srca.

Teška insuficijencija bubrega

Teška insuficijencija jetre

Hemoragijska dijateza

Teška dehidracija (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine)

Treće tromjesečje trudnoće.

Djeca i adolescenti mlađi od 16 godina.

KNAVON AKUT nije indiciran u samoliječenju podskupina bolesnika u kojih liječnik treba razmotriti primjenu lijekova za smanjenje gastrointestinalnog rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- uz istodobnu primjenu antikoagulansa i antitrombotika,
- uz istodobnu primjenu kortikosteroida,
- uz istodobnu primjenu drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)
- uz istodobnu primjenu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI)
- u bolesnika starijih od 65 godina.

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

Neželjeni učinci 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 u rizike u nastavku ).

Lijekovi koji mogu povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih nuspojava uključujući ulkuse i krvarenja su antikoagulansi, antitrombotici, peroralni kortikosteroidi, drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i

selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), stoga se ketoprofen u samoliječenju ne smije primjenjivati u bolesnika na terapiji predmetnim lijekovima. (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

#### *Starije osobe (iznad 65 godina)*

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava prilikom uzimanja NSAID, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.). Samoliječenje ketoprofenom u starijih osoba nije dozvoljeno.

#### *Bolesnici s poremećenom kardiovaskularnom, bubrežnom i jetrenom funkcijom*

Na početku liječenja bubrežna funkcija mora biti pažljivo praćena kod bolesnika s poremećenom funkcijom srca, srčanim zatajivanjem, poremećenom funkcijom jetre, cirozom, nefrozom, kod bolesnika na terapiji diureticima, bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajivanjem, posebice ako se radi o starijim bolesnicima. U navedenih bolesnika primjena ketoprofena može potaknuti smanjenje bubrežnog protoka krvi uzrokovano inhibicijom prostaglandina što može uzrokovati oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.3.).

NSAID imaju različito nefrotoksično djelovanje što kod nekih bolesnika može dovesti do intersticijskog nefritisa, nefrotskog sindroma i zatajenja rada bubrega.

U bolesnika s abnormalnim testovima jetrenih funkcija i/ili u onih s jetrenom bolesti u anamnezi, jetrene transaminaze je potrebno redovito kontrolirati, a posebice tijekom dugotrajnog liječenja. Rijetko su opisani slučajevi žutice i hepatitisa kod primjene ketoprofena.

#### *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci*

Budući da su retencija tjelesnih tekućina i edemi opisani kod primjene NSAID u bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajivanjem srca, nužan je odgovarajući nadzor i savjetovanje tih bolesnika.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na povezanost primjene NSAID (posebice u visokim dozama i tijekom dugotrajne primjene) i malo povećanog rizika arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dostatnih podataka da bi se takav rizik isključio kod primjene ketoprofena.

Primjenu ketoprofena treba pažljivo razmotriti u bolesnika s neliječenom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, dokazanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću. Također je potrebno pažljivo razmotriti primjenu ketoprofena prije početka liječenja u bolesnika s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje i sl.).

#### *Respiratorni poremećaji*

U bolesnika koji u anamnezi imaju astmu ili boluju od kroničnog rinitisa, kroničnog sinusitisa i/ili nosne polipoze veći je rizik od alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAID nego u ostalih osoba. Primjena ketoprofena može uzrokovati astmatski napad ili bronhospazam, posebice kod osoba koje imaju alergiju ili preosjetljivost na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAID (vidjeti dio 4.3.).

#### *Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu*

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, moguće su bilo kada tijekom primjene NSAID, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke.

Neki epidemiološki podaci ukazuju na povezanost primjene ketoprofena i visokog rizika od ozbiljne toksičnosti u probavnom traktu, u odnosu na neke druge NSAID, posebice u visokim dozama (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

U bolesnika s anamnezom ulkusa (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu se povećava uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ti bolesnici ne smiju uzimati ketoprofen (vidjeti dio 4.3.) U navedenih bolesnika, kao i u bolesnika u kojih je nužna terapija s manjom dozom

acetilsalicilatne kiseline ili terapija s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i dio 4.5.) potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje podaci iz anamneze o oboljenjima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), jer je moguće pogoršanje osnovne bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito kod starijih osoba), potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenje iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Ukoliko tijekom primjene ketoprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

#### *Sistemska eritemski lupus i miješana bolest vezivnog tkiva*

U bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom (SLE) i sustavnim bolestima vezivnih tkiva je zabilježen povećan rizik od nastanka aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

#### *Plodnost u žena*

Primjena ketoprofena, kao i drugih NSAID, može utjecati na smanjenje plodnosti u žena pa se stoga ne preporučuje primjena u žena koje planiraju trudnoću. U žena koje imaju poteškoća sa začećem i/ili su u postupku ispitivanja razloga neplodnosti, potrebno je razmotriti prestanak uzimanja ketoprofena.

#### *Kožne reakcije*

Ozbiljne kožne reakcije na nesteroidne protuupalne lijekove, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko (vidjeti dio 4.8.). Najveći rizik pojave ovih simptoma je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAID. Ukoliko tijekom primjene ketoprofena dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

#### *Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija*

Kao i kod drugih NSAID, u slučaju infektivne bolesti, analgetička, protuupalna i antipiretička svojstva ketoprofena mogu 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*

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

#### Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži boju Azorubine (E122) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

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

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

### **Kombinacije koje se ne smiju primjenjivati u samoliječenju:**

Kombinacija sa antikoagulansima, antitromboticima, kortikosteroidima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) nije indicirana u samoliječenju jer je potrebna procjena od strane liječnika uključujući primjenu zaštitnih lijekova (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

*Antikoagulansi (heparin i varfarin), antitrombotici (inhibitori agregacije trombocita, tj. tiklopidin, klopidogrel, direktni inhibitori trombina tj. dabigatran, direktni inhibitori faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) i salicilati u niskoj dozi tj. acetilsalicilatna kiselina):*

Postoji povećan rizik gastrointestinalnog krvarenja kod istodobne primjene s NSAIL.

Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je pomno kliničko praćenje i provjera laboratorijskih vrijednosti.

*Kortikosteroidi:*

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

*Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) i salicilati u visokim dozama:*

Istodobnu primjenu dvaju ili više NSAIL (uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu) treba izbjegavati jer povećava rizik nastanka nuspojava, naročito unutar probavnog sustava (krvarenje, ulceracije) (vidjeti dio 4.4.).

*Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):*

Povećan rizik od krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

### **Istodobna primjena ketoprofena sa sljedećim lijekovima nije preporučena:**

*Litij*

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

*Metotreksat u dozama višim od 15 mg /tjedan*

Zabilježene su ozbiljne interakcije nakon istodobne primjene visokih doza metotreksata s NSAIL, uključujući ketoprofen, zbog smanjene eliminacije metotreksata.

Kod doza metotreksata većih od 15 mg/tjedan, postoji naročito povećan rizik za pojavu hematološke toksičnosti metotreksata, što nastaje zbog mogućeg istiskivanja metotreksata vezanog na bjelančevine plazme te zbog njegovog smanjenog bubrežnog klirensa.

### **Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene sa sljedećim lijekovima:**

*Metotreksat u dozama nižim od 15 mg /tjedan*

Kod doza manjih od 15 mg/tjedan potrebno je u prvim tjednima istodobne primjene provoditi pretrage kompletne krvne slike svakog tjedna. Ako se primijeti bilo kakva promjena bubrežne funkcije ili u slučaju da je bolesnik starija osoba, tada se pretrage moraju češće provoditi.

*Mifepriston*

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova unutar 8-12 dana nakon primjene mifepristona može smanjiti učinak mifepristona

*Pentoksifilin*

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

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

Istodobna primjena s ketoprofenom može smanjiti antihipertenzivni učinak ovih lijekova jer NSAIL inhibiraju vazodilatatorno djelovanje prostaglandina.

*Diuretici*

Istodobna primjena s ketoprofenom može smanjiti diuretski učinak. Bolesnici, a posebno dehidrirani bolesnici koji se liječe diureticima imaju povećan rizik razvoja zatajenja bubrega uslijed smanjenja protoka krvi kroz bubrežni izlaznik inhibicijom prostaglandina. Takve bolesnike treba rehidrirati prije istodobne primjene ova dva lijeka te pratiti funkciju bubrega kada liječenje započne (vidjeti dio 4.4.).

#### *ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidriranih bolesnika i starijih bolesnika) istodobna primjena s ketoprofenom može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i akutno zatajenje bubrega.

#### *Srčani glikozidi*

Pri istodobnoj primjeni s ketoprofenom, NSAIL mogu pogoršati srčano zatajivanje, smanjiti glomerularnu bubrežnu filtraciju te povećati koncentraciju srčanih glikozida u serumu.

#### *Ciklosporin/Takrolimus*

Pri istodobnoj primjeni s ketoprofenom postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti, posebice u starijih bolesnika.

#### *Kinolonski antibiotici*

Podaci ispitivanja na životinjama ukazuju na povećani rizik pojave konvulzija pri istodobnoj primjeni kinolona i NSAIL. Bolesnici koji istodobno uzimaju ketoprofen i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik za razvoj konvulzija.

#### *Trombolitici*

Povećan je rizik od krvarenja.

#### *Probenecid*

Pri istodobnoj primjeni s ketoprofenom, probenecid može izazvati smanjiti plazmatski klirens ketoprofena.

#### *Zidovudin*

Povećan je rizik hematološke toksičnosti kada se NSAIL primjenjuju sa zidovudinom. Dokazan je povećan rizik od nastanka hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih hemofiličara koji su na liječenju zidovudinom i ketoprofenom.

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

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može višestruko utjecati na trudnoću i embrionalni/fetalni rast i razvoj. Epidemiološki podaci upućuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povišen, s manje od 1% na približno 1,5%, a povećava se s povišenjem doze i produljenjem trajanja terapije. Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja je rezultirala preimplantacijskim i postimplantacijskim gubitkom te smrću embrija. U životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina za vrijeme organogenetskog perioda u trudnoći zabilježeno je povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne malformacije.

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 izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti već i pri vrlo malim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice što može rezultirati odgođenim ili produljenim porođajem.

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

#### Dojenje

Nisu dostupni podaci o izlučivanju ketoprofena u majčino mlijeko. Stoga se ne preporučuje primjena ketoprofena u žena koje doje.

#### Plodnost

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

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

Bolesnici trebaju biti upozoreni na potencijalne simptome koji se mogu javiti nakon primjene ketoprofena, kao što su: somnolencija, omaglica, konvulzije, omamljenost, umor i smetnje vida. Ti bolesnici ne bi smjeli upravljati motornim vozilima ili raditi sa strojevima tijekom primjene ketoprofena.

### **4.8. Nuspojave**

Frekvencija nuspojava je klasificirana prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10000$ i $< 1/10000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10000$
Nepoznato:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

U odraslih osoba su zabilježene sljedeće nuspojave tijekom primjene ketoprofena:

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

<i>Rijetko:</i>	hemoragična anemija.
<i>Nepoznato:</i>	agranulocitoza, trombocitopenija, zatajivanje koštane srži, neutropenija.

#### **Poremećaji imunološkog sustava**

<i>Rijetko:</i>	anafilaksija (uključujući šok).
-----------------	---------------------------------

#### **Psihijatrijski poremećaji**

<i>Nepoznato:</i>	promjene raspoloženja.
-------------------	------------------------

#### **Poremećaji živčanog sustava**

<i>Manje često:</i>	glavobolja, omaglica, somnolencija.
<i>Rijetko:</i>	parestezije.
<i>Nepoznato:</i>	konvulzije, disgeuzija, depresija, konfuzija, halucinacije, vrtoglavica, malaksalost, omamljenost, aseptični meningitis (naročito u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima, kao što su sistemski eritemski lupus i sistavne bolest vezivnih tkiva) sa simptomima kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica i dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4.).

#### **Poremećaji oka**

<i>Rijetko:</i>	smetnje vida kao npr. zamućenje vida (vidjeti dio 4.4.).
<i>Nepoznato:</i>	optički neuritis.

### **Poremećaji uha i labirinta**

*Rijetko:* tinitus.

### **Srčani poremećaji**

*Nepoznato:* srčano zatajivanje.

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.).

### **Krvožilni poremećaji**

*Nepoznato:* hipertenzija, vazodilatacija.

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

*Rijetko:* astma, astmatski napadaj.

*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 (vrlo rijetki slučajevi su zabilježeni tijekom primjene NSAID).

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

Gastrointestinalna krvarenja mogu ponekad imati fatalni ishod, posebice 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:* abnormalna funkcija jetre, žutica.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Manje često:* osip, svrbež kože.

*Nepoznato:* fotoosjetljivost, alopecija, urtikarija, angioedem, bulozne erupcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući *erythema multiforme*), purpura.

### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

*Nepoznato:* akutno zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis, nefritički sindrom, poremećeni testovi funkcije bubrega.

### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

*Manje često:* edemi, umor.

### **Pretrage**

*Rijetko:* povećanje tjelesne mase.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).



## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Slučajevi predoziranja bili su zabilježeni pri dozi od 2,5 g ketoprofena. U većini zabilježenih slučajeva simptomi su blage naravi te su ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju. Zabilježeni su još glavobolja, rijetko proljev, dezorijentiranost, ekscitacija, koma, omaglica, tinitus, nesvjestica te se povremeno mogu pojaviti konvulzije. Mogu se očekivati i nuspojave koje su zabilježene kod predoziranja s derivatima propionske kiseline poput hipotenzije, bronhospazma i krvarenja iz probavnog trakta.

U slučajevima teškog trovanja moguće je akutno zatajivanje bubrega i oštećenje funkcije jetre.

U slučaju akutnog zatajivanja bubrega, hemodijaliza je metoda kojom se može odstraniti preostali ketoprofen u krvi.

### Postupanje kod predoziranja

Ne postoji specifičan antidot koji bi se mogao primijeniti u slučaju predoziranja ketoprofenom. U slučaju predoziranja visokim dozama ketoprofena, primjenu lijeka treba prekinuti i poduzeti simptomatsko liječenje uz uobičajene potporne mjere za održavanje normalnih funkcija organizma. Potrebno je osigurati rehidraciju, pratiti i osigurati ekskreciju urina te korigirati acidozu, ako je potrebno.

Unutar 1 sata od ingestije, potrebno je razmotriti primjenu aktivnog ugljena. U odraslih bolesnika se može provesti i ispiranje želuca ako nije prošlo više od 1 sata od uzimanja prevelike doze lijeka.

Treba osigurati dobar protok krvi kroz bubrege i izlučivanje mokraćne. Bubrežna i jetrena funkcija moraju biti pomno nadzirane.

Bolesnike treba pratiti najmanje 4 sata nakon ingestije potencijalno toksičnih doza ketoprofena.

Učestale i produljene konvulzije treba liječiti intravenskom primjenom diazepamom.

Ostale terapijske mjere indicirane su u skladu sa stanjem 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 KNAVON AKUT je neselektivni nesteroidni antireumatik koji djeluje protuupalno, analgetski i antipiretski.

Osnovni mehanizam djelovanja ketoprofena je inhibicija ciklooksigenaze (dva izoenzima COX-1 i COX-2), čime se smanjuje sinteza prostaglandina u metabolizmu arahidonske kiseline.

Osim ovog bazičnog mehanizma djelovanja, dodatno analgetsko djelovanje nastaje kao posljedica inhibicije sinteze leukotrijena, stabilizacije membrane lizosoma i inhibicije aktivnosti bradikina.

Analgetsko djelovanje ketoprofena posljedica je blokade stvaranja bolnih živčanih impulsa na periferiji, dok bi antibradikininsko djelovanje ketoprofena moglo biti dodatno uključeno u uklanjanju boli.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### **Apsorpcija**

Ketoprofen se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Bioraspoloživost ketoprofena iznosi oko 90% nakon peroralne i rektalne primjene. Vršna koncentracija ketoprofena u plazmi se dostiže za 0,5-2 sata.

#### **Distribucija**

Za proteine plazme vezano je oko 99% ketoprofena (čimbenici koji smanjuju vezivanje su ciroza jetre i poodmakla životna dob). Ketoprofen sporo prodire u sinovijalnu tekućinu, ali je isto tako sporo napušta kad njegova koncentracija u krvi opadne. Ketoprofen prelazi krvno-moždanu barijeru i placentu. Nema nakupljanja lijeka nakon ponavljano doziranja.

### **Biotransformacija**

Ketoprofen se primarno biotransformira putem mikrosomalnih enzima u jetri, ali konjugacija (glukuronid) je moguća i u drugim tkivima. Zbog izražena metabolizma poluživot ketoprofena je kratak, te iznosi oko 2 sata.

### **Eliminacija**

Oko 60% ketoprofena izluči se putem bubrega unutar 24 sata, od toga oko 90% u obliku glukuronida, a 10% u nepromijenjenu obliku. Pretpostavlja se da se ostalo eliminira fecesom.

### **Posebne populacije**

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.

U bolesnika s insuficijencijom bubrega i starijih osoba, klirens ketoprofena je smanjen te poluvrijeme eliminacije produljeno.

### **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**

laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
natrijev laurilsulfat  
želatina  
boja Titanijev dioksid (E171)  
boja Patent blue V (E131)  
boja Quinoline yellow (E104)  
boja Azorubine (E122)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

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

10 (1x10) tvrdih kapsula u PVC//Al blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-533833538

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

Datum prvog odobrenja: 29.10.2020.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. lipnja 2023.